

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

LAÍSA PEREIRA DE MELO

**Estudo dos resultados do tratamento com
radioterapia do meningioma da bainha do nervo
óptico: revisão sistemática e metanálise**

RIBEIRÃO PRETO

2021

LAÍSA PEREIRA DE MELO

**Estudo dos resultados do tratamento com
radioterapia do meningioma da bainha do nervo
óptico: revisão sistemática e metanálise**

Versão Corrigida

A versão original encontra-se na unidade que aloja o Programa de Pós-Graduação

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular.

Orientador: Prof. Dr. Jayter Silva de Paula

RIBEIRÃO PRETO

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Melo, Laísa Pereira de.

Estudo dos resultados do tratamento com radioterapia do meningioma da bainha do nervo óptico: revisão sistemática e metanálise. / Laísa Pereira de Melo; orientador Jayter Silva de Paula. - Ribeirão Preto, 2021.

60f.: 10il.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Área de concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2021

1. Meningioma da bainha do nervo óptico. 2. Radioterapia.
3. Tratamento. 4. Metanálise.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: Laísa Pereira de Melo

Título: Estudo dos resultados do tratamento com radioterapia do meningioma da bainha do nervo óptico: revisão sistemática e metanálise.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos dos Sistemas Visual e Áudio-Vestibular.

Aprovado em: ____/____/____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Dedicatória

À minha avó, Luíza, e à minha mãe, Cida, mulheres fortes que mesmo diante das dificuldades não mediram esforços e sempre me incentivaram.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jayter Silva de Paula, por ser um grande exemplo profissional, a quem sou muito grata por todo o aprendizado e pela oportunidade deste passo na minha formação acadêmica.

Ao Prof. Dr. Gustavo Viani Arruda, por todo apoio científico e pela paciência, que me guiaram e fizeram possível a construção deste estudo.

A todos os mestres que contribuíram com a minha formação acadêmica e profissional durante a minha vida.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, em especial ao Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, pela grande oportunidade de realização do meu Mestrado.

A toda minha família por todo apoio durante toda minha vida. Reforço o agradecimento à minha mãe, Cida, por todo incentivo e por acreditar sempre em mim e no poder transformador da educação.

Ao meu noivo, Artur e sua família, pelo companheirismo, incentivo e apoio.

A Deus, pela dádiva da vida e me permitir realizar tantos sonhos.

Apoio Financeiro

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, cujo apoio financeiro foi imprescindível para a execução deste projeto.

Resumo

MELO, L. P. **Estudo dos resultados do tratamento com radioterapia do meningioma da bainha do nervo óptico: revisão sistemática e metanálise.** 60f. 2021. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2021.

Introdução: O manejo do meningioma da bainha do nervo óptico (MBNO) sofreu mudança significativa devido ao desenvolvimento de novas técnicas de radioterapia. No entanto, não há informações conclusivas sobre qual técnica apresenta melhores resultados na literatura. **Objetivos:** Esta metanálise visa avaliar os resultados de diferentes modalidades de radioterapia no manejo do MBNO. **Métodos:** Revisão sistemática baseada em busca eletrônica realizada nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, Cochrane e Lilacs. Os estudos elegíveis incluíram pacientes com MBNO tratados com radioterapia. Dois revisores avaliaram independentemente a elegibilidade de estudos potenciais, extraíram os dados e realizaram a metanálise. Os desfechos de interesse foram o controle tumoral, alterações na acuidade visual (AV) e campo visual, além de complicações. **Resultados:** Quarenta e um estudos não comparativos envolvendo 736 olhos com MBNO tratados com radioterapia foram incluídos. Seis técnicas diferentes foram estudadas: radioterapia convencional (2DRT), radioterapia conformacional (3CRT), radioterapia de intensidade modulada (IMRT), radioterapia estereotáxica fracionada (SFRT), terapia por feixe de prótons (PBT) e radiocirurgia (SRS). Durante o período de seguimento médio de 46 meses, observou-se controle tumoral de 97,4% (IC 95%: 96-98%) e resultados piores, porém não significativos, foram encontrados entre 2DRT e todas as outras técnicas (90% vs 96,8%). Não foi observada diferença em relação à AV ao final do tratamento entre as técnicas. As modalidades de 2DRT e 3CRT apresentaram taxas significativamente maiores de complicações do que outras técnicas. **Conclusões:** A radioterapia é uma modalidade terapêutica que produz controle tumoral excelente, independentemente da apresentação clínica inicial. Novas modalidades de radiação, como SFRT, IMRT, SRS e PBT resultaram em melhores índices terapêuticos, em comparação com 2DRT e 3CRT. Assim, essas novas modalidades devem ser consideradas, preferencialmente, para o tratamento de MBNO.

Palavras-chave: Meningioma da bainha do nervo óptico. Radioterapia. Tratamento. Metanálise.

Abstract

MELO, L. P. **Radiotherapy for the treatment of optic nerve sheath meningioma: a systematic review and meta-analysis.** 60f. 2021. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2021.

Introduction: The management of optic nerve sheath meningiomas have undergone a significant shift due to the development of new radiation techniques. However, there is no conclusive information on which technique presents better treatment results in the literature. **Objectives:** This meta-analysis aims to evaluate the outcomes of different radiotherapy modalities in the management of optic nerve sheath meningiomas. **Methods:** A systematic review based on an electronic search was performed in MEDLINE, EMBASE, Cochrane, and Lilacs databases. Eligible studies included patients with optic nerve sheath meningiomas with RT. Two reviewers independently assessed the eligibility of potential studies, extracted data, and performed the meta-analysis. Outcomes of interest were tumor control, changes in visual acuity (VA), visual field and complications. **Results:** Forty-one non-comparative studies involving 736 eyes with treated with optic nerve sheath meningiomas RT was included. Six different techniques were studied: 2-dimensional RT (2DRT), 3D-conformal RT (3CRT), Stereotactic Fractionation RT (SFRT), stereotactic radiosurgery (SRS), intensity-modulated RT (IMRT), and proton beam therapy (PBT). With a mean follow-up period of 46 months, tumor control was 97,4% (95% CI: 96-98%), and non significantly worse results was observed among 2DRT and all other techniques (90% vs 96.8%). No difference was observed regarding the rate of final VA post treatment among the techniques. Both, the 2DRT and 3CRT showed significantly higher rates of complication than others techniques. **Conclusions:** RT produces remarkable tumor control regardless of initial clinical presentation. New radiation modalities such as SFRT, IMRT, SRS, and PBT resulted overall in better therapeutic indexes, compared to 2DRT and 3CRT, and should be the preferential options for treating optic nerve sheath meningiomas.

Keywords: Optic nerve sheath meningioma. Radiotherapy. Treatment. Meta-Analysis.

Lista de Figuras

Figura 1 - Representação das variantes clínicas do MBNO. (1) variante primária; (2) variante secundária	19
Figura 2 - Representação da classificação do MBNO conforme a localização e o padrão de crescimento	21
Figura 3 - Representação do planejamento do tratamento radioterápico. À esquerda planejamento com radiografia simples na radioterapia convencional, à direita planejamento 3D com imagens tomográficas e definição de doses por tecido afetado.....	25
Figura 4 - Ilustração representativa da radioterapia com feixe de prótons <i>versus</i> a radioterapia com fótons.....	26
Figura 5 - Índice metodológico para estudos não randomizados.....	33
Figura 6 - Representação do fluxograma utilizado na seleção dos artigos.....	36
Figura 7 - Representação gráfica dos resultados encontrados nas mudanças da AV ao final do tratamento radioterápico, dividido pelas técnicas estudadas.....	41
Figura 8 - Comparação dos níveis médios de AV pré (vermelho) e pós (azul) tratamento radioterápico.....	42
Figura 9 - Representação gráfica das complicações estratificadas por tipo de complicação e técnica de radioterapia utilizada	43
Figura 10 - Representação gráfica dos resultados encontrados nas mudanças observadas no campo visual de pacientes ao final do tratamento radioterápico, divididos pelas técnicas estudadas.....	45

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Artigos selecionados por autores, ano de publicação, técnica de radioterapia utilizada, número de olhos tratados, dose total utilizada no tratamento e escore MINORS	37
Tabela 2 - Resultados encontrados de controle tumoral, divididos por técnica utilizada, número de olhos tratados, taxa de controle tumoral e avaliação da heterogeneidade	39
Tabela 3 - Resultados encontrados na análise da AV em todos os estudos incluídos na metanálise	40
Tabela 4 - Resultados encontrados na análise qualitativa do campo visual	44
Tabela 5 - Resultados encontrados na análise quantitativa do campo visual pré e pós-tratamento.....	46

Lista de Abreviaturas

2DRT-	Radioterapia convencional
3CRT-	Radioterapia conformacional
AV-	Acuidade visual
IC-	Intervalo de confiança
MD-	Desvio médio
IMRT-	Radioterapia de intensidade modulada
MBNO-	Meningioma da bainha do nervo óptico
MINORS-	Índice metodológico para estudos não randomizados
MOOSE-	Diretrizes de metanálises de Estudos Observacionais em epidemiologia
OMS-	Organização mundial de saúde
PBT-	Terapia de feixe de prótons
RNM-	Ressonância nuclear magnética
RT-	Radioterapia
SFRT-	Radioterapia estereotáxica fracionada
SRS-	Radiocirurgia
TC-	Tomografia computadorizada

SUMÁRIO

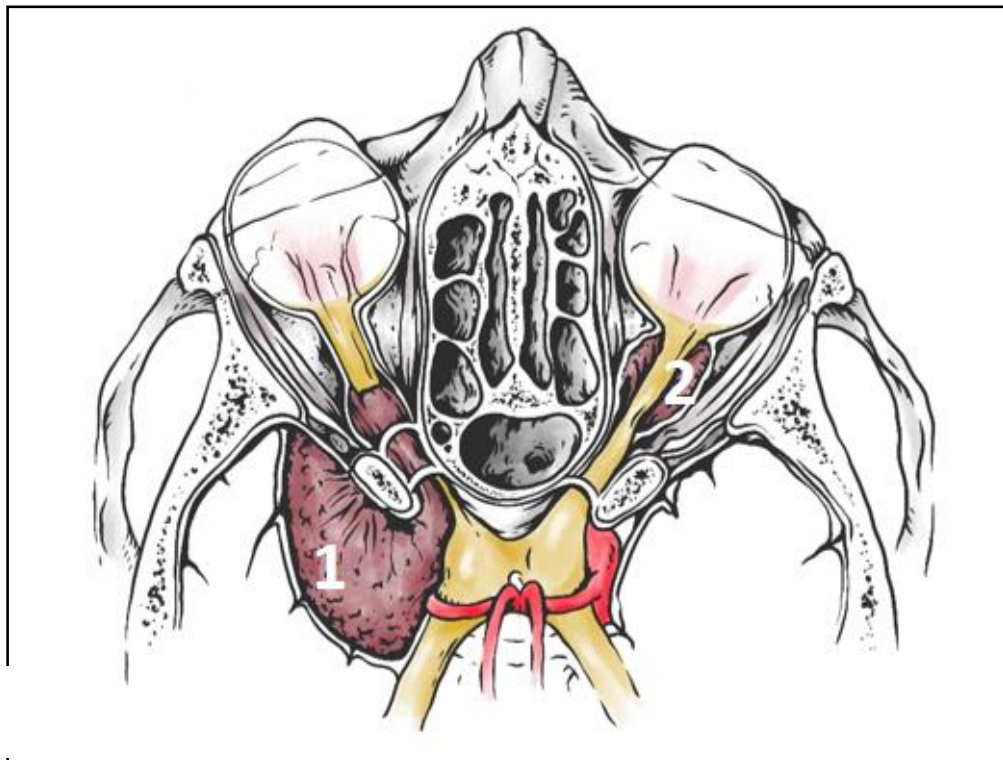
1. INTRODUÇÃO	18
1.1. Meningioma da bainha do nervo óptico: definição, classificação e características	19
1.2. Diagnóstico	22
1.3. Tratamento.....	23
1.4. Radioterapia: princípios do tratamento e técnicas	24
1.5. Radioterapia: complicações	26
2. OBJETIVOS.....	28
2.1. Objetivo geral	29
2.2. Objetivos específicos.....	29
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
3.1. Estratégia de busca.....	31
3.2. Critérios de elegibilidade	31
3.3. Extração de dados	32
3.4. Pacientes	33
3.5. Intervenção	33
3.6. Medidas de resultado	34
3.7. Análise estatística	34
4. RESULTADOS.....	35
4.1. Controle tumoral	38
4.2. Acuidade visual.....	39
4.3. Complicações	42
4.4. Campo visual	44
5. DISCUSSÃO	47
6. CONCLUSÕES.....	53
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55

1- Introdução

1.1 Meningioma da bainha do nervo óptico: definição, classificação e características

O meningioma da bainha do nervo óptico (MBNO) é um tumor originário das células meningoendoteliais da aracnoide, representam 5 a 10% dos tumores orbitários e aproximadamente um terço dos tumores primários do nervo óptico (WRIGHT; McNAB; McDONALD, 1989). É possível distinguir duas variantes clínicas do MBNO (Figura 1), sendo primária quando proveniente da bainha da porção intraorbitária ou intracanalicular do nervo óptico. É considerada secundária quando originária de meninges intracranianas com conseqüente invasão da órbita e/ou do canal óptico. Ressalta-se que esta última variante é a mais comum, representando aproximadamente 90% dos casos (PAULSEN et al., 2012).

Figura 1 - Representação das variantes clínicas do MBNO. (1) variante secundária; (2) variante primária



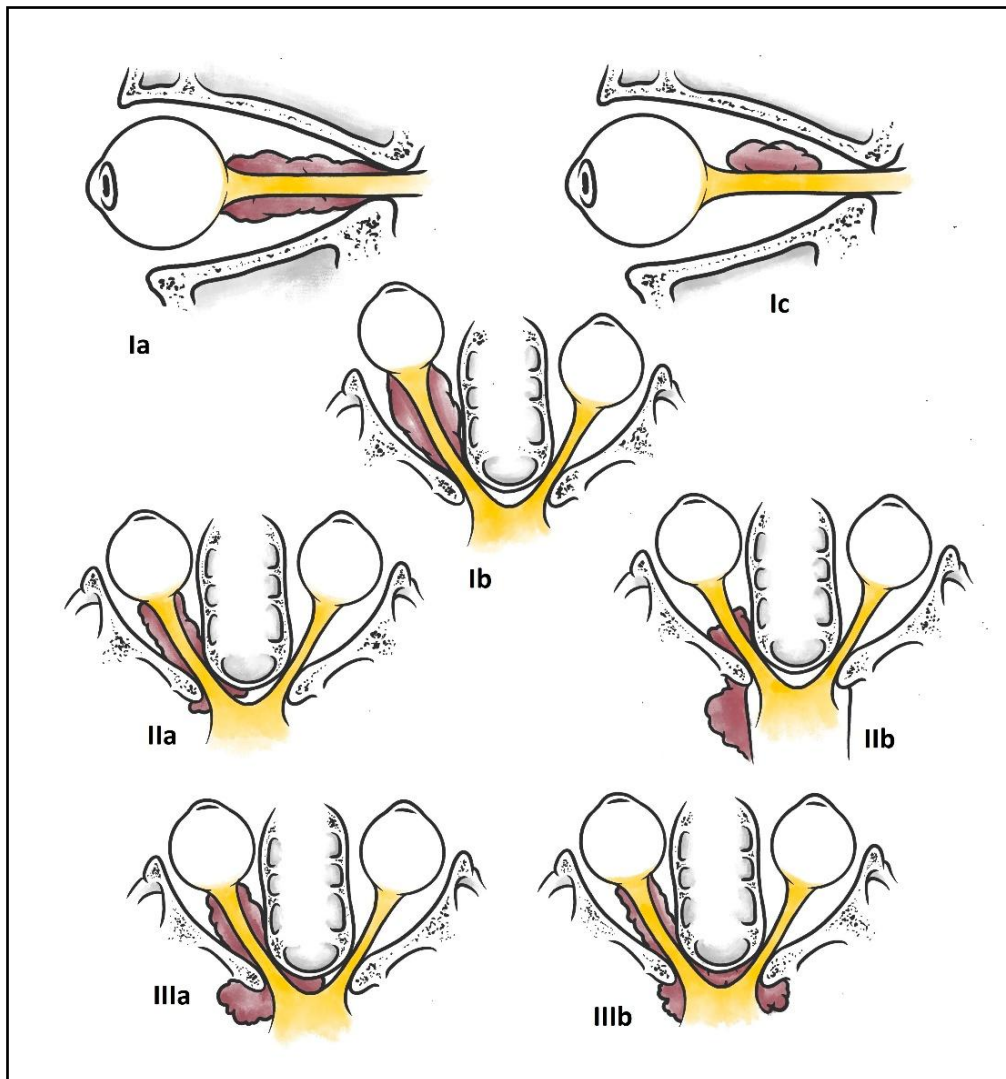
Fonte: Modificado de Landert et al. (2005).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1993, os meningiomas podem ser classificados em três graus baseados em seu comportamento: Benignos (grau I) com taxa de recorrência de 6,9%, apesar da invasão das estruturas ósseas adjacentes, não invadem o parênquima cerebral; Atípicos (grau II) com taxa de recorrência de 34,6%: este tipo de meningioma apresenta mitose frequente e aumento da relação citoplasma/núcleo; Maligno (graus III e IV) com taxa de recorrência de 72,7%, este tipo mostra índice mitótico ainda maior, necrose e invasão do parênquima cerebral. Os subtipos histológicos mais comuns do MBNO são os meningoteliais e transicionais, classificados como benignos (grau I), sendo que os graus III e IV nunca foram relatados nos casos de MBNO (KIM; RIZZO; LESSELL, 2005).

Os MBNO tendem a crescer em forma de anel ao redor do nervo óptico e podem preencher o espaço subaracnóideo do canal óptico até o globo, comprimindo o nervo óptico e seu suprimento sanguíneo que induz alterações isquêmicas, além de interferir no transporte axonal, causando deterioração visual. Com a progressão podem acometer o quiasma e até mesmo o nervo óptico contralateral (GOLNIK; MILLER, 1991). Considerando sua forma de progressão, outra classificação do MBNO é proposta, conforme a localização e o padrão de crescimento, sendo importante para a programação do tratamento, classificando os tumores em três tipos (SCHICK; DOTT; HASSLER, 2009):

- 1- Tipo I: tumores restritos ao compartimento intraorbitário:
 - Ia: expansão fusiforme;
 - Ib: tubular - massa bubiforme concêntrica envolvendo o nervo;
 - Ic: globular - crescimento exofítico.
- 2- Tipo II: tumores com extensão através do canal óptico ou da fissura orbitária superior, qualquer padrão:
 - Ila: se estende até o canal óptico;
 - Ilb: tumor no ápice orbitário que se estende através da fissura orbitária superior, algumas vezes até o seio cavernoso.
- 3- Tipo III: tumores com expansão intracraniana >1cm, qualquer padrão:
 - IIIa: se estende até o quiasma;
 - IIIb: envolve o quiasma até o nervo óptico contralateral e o plano esfenoidal.

Figura 2 - Representação da classificação do MBNO conforme a localização e o padrão de crescimento



Fonte: Ilustração elaborada e cedida por Felipe Mossler Reis Ferreira.

Apesar da raridade e de seu comportamento relativamente benigno, os MBNO são importantes porque representam o protótipo de uma neuropatia óptica compressiva, logo o diagnóstico precoce e tratamento adequado são importantes para garantir um resultado visual favorável (KIM; RIZZO; LESSELL, 2005).

A média de idade dos pacientes acometidos é de 40,8 anos, sendo 61% dos casos no sexo feminino, com maioria unilateral. Com menor frequência podem ser bilaterais ou multifocais, em aproximadamente 5% dos casos, estando nessas

situações geralmente associados a neurofibromatose tipo 2 (GOLNIK; MILLER, 1991). O acometimento de crianças por MBNO é raro, compreendendo 2 a 4% dos casos. Observa-se maior prevalência de portadores de neurofibromatose tipo 2 nessa faixa etária, em aproximadamente um terço dos pacientes (PARKER et al., 2018).

As manifestações clínicas são variáveis e determinadas pela localização e extensão do tumor. Os sinais e sintomas encontrados são: perda visual lentamente progressiva e indolor, edema de papila, discromatopsia, proptose, defeito de campo visual, defeito pupilar aferente, obscurecimento transitório da visão e redução da motilidade ocular extrínseca (TURBIN; POKORNY, 2004). A tríade clássica é constituída por: atrofia óptica, diminuição da acuidade visual (AV) e *shunts* vasculares optociliares (FRISÈN; ROYT; TENGROTH, 1973). O sintoma mais frequente é a redução da AV, sendo que aproximadamente 45% dos pacientes apresentam AV entre 20/20 e 20/40, 31% entre 20/60 e 20/400 e 24% com contados ou pior (CARRASCO; PENNE, 2004). Já o sinal clínico mais comum encontrado é a alteração do nervo óptico, dentre eles, em ordem de frequência: edema de papila, atrofia e *shunts* vasculares optociliares (SAEED et al., 2003).

1.2 Diagnóstico

O diagnóstico é feito pela detecção de sinais e sintomas associados a exames de neuroimagem (SHAPEY et al., 2013). O padrão ouro para investigação e diagnóstico do MBNO é a ressonância nuclear magnética (RNM) (SAEED et al., 2003). Esses tumores são mais bem demonstrados na RNM em sequências ponderadas em T1, contrastadas por gadolínio e com supressão de gordura. Alguns subtipos de MBNO, como os intracanaliculares, são mais difíceis de diagnosticar e, para eles, a RNM de alta resolução é essencial (JACKSON; PATANKAR; LAITT, 2003). O contraste da RNM para tecidos moles, em comparação com a tomografia computadorizada (TC), permite uma diferenciação mais eficaz dos meningiomas de outras afecções do nervo óptico, como gliomas, condições inflamatórias ou outras lesões orbitarias. As imagens mais comuns encontradas são as formas tubulares, representando 62% dos casos, seguido pela globular (23%), fusiforme (11%) e por

último, aumento focal do nervo óptico (4%). O sinal clássico do trilho do trem, caracterizado pelo meningioma hiperdenso ao redor do nervo óptico, ocorre em 24% dos tumores (KANAMALLA, 2003). Apesar da RNM ser o padrão ouro para diagnóstico, a TC também possui aplicação, sendo superior para avaliação de calcificações da lesão e sua relação com a anatomia óssea. Outra ferramenta para auxílio diagnóstico e acompanhamento é o potencial evocado visual multifocal, pode ser usado para monitorar o comprometimento funcional e a progressão da neuropatia óptica (JAYANETTI et al., 2018). A biopsia é reservada para casos restritos pelo risco de deterioração visual relacionado ao procedimento, ficando reservada para doença com curso maligno ou agressivo, perda visual progressiva com imagem radiologicamente atípica (PARLIN et al., 2017).

1.3 Tratamento

A escolha do tratamento do MBNO é influenciada por diversos fatores, entre eles localização, sintomas e pelas possíveis complicações que podem ser ocasionadas pelo tratamento. O tratamento do MBNO inclui desde a observação, ressecção cirúrgica, até a radioterapia (RT), sendo que o objetivo é atingir a estabilização ou melhora da AV, além do controle tumoral. A observação clínica é indicada para os pacientes com boa AV, as reavaliações devem ser feitas de 3-6 meses e a ressonância magnética repetida a cada 6-12 meses (TURBIN; POKORNY, 2004). Kennerdell et al. (1988) recomendam que o tratamento seja iniciado em olhos com AV pior que 20/40, ou quando há piora do campo visual. A ressecção cirúrgica já foi considerada padrão ouro para tratamento, no entanto o risco de perda visual é alto devido à estreita relação do tumor com o nervo óptico e sua irrigação (PAULSEN et al., 2012). Embora a cirurgia possa levar à diminuição da AV, em alguns casos ainda é a terapia de escolha como naqueles com extensão intracraniana, proptose severa deformante ou com risco de envolvimento do nervo óptico contralateral (METELLUS et al., 2011). A RT tornou-se a terapia de escolha para MBNO devido aos bons resultados na preservação ou melhora da AV (TURBIN et al., 2002).

1.4 Radioterapia: princípios do tratamento e técnicas

A RT se baseia no uso de radiação ionizante para destruir células cancerosas. A radiação é responsável por danificar o DNA celular bloqueando sua capacidade de se dividir e proliferar. O objetivo é maximizar a dose de radiação para as células cancerosas e minimizar o dano ao tecido adjacente normal (BEGG; STEWART; VENS, 2011). O tratamento pode ser oferecido de duas formas: radiação por feixe externo, administrada fora do corpo e a radiação interna ou braquiterapia, administrada por fontes radioativas, seladas em cateteres ou sementes diretamente no local do tumor (BASKAR et al., 2012).

O objetivo da RT é entregar a máxima dose para o tumor, poupando o tecido normal, evitando as complicações relacionadas ao procedimento. Avanços tecnológicos incorporando novas imagens e modalidades contribuem para alcançar este objetivo (BASKAR et al., 2012).

Na RT convencional (2DRT), o planejamento é executado por meio da delimitação do volume de tratamento em radiografias simples. A delimitação dessa área é realizada pelo médico com conhecimento aprimorado de anatomia topográfica. A desvantagem desse procedimento é a impossibilidade de visualização do volume alvo e dos tecidos normais. Com isso, a entrega da dose é realizada em grandes volumes, com maior potencial de complicações e impossibilidade de aumentar, em muitas situações, a dose de radiação empregada (BORTFELD; JERAJ, 2011).

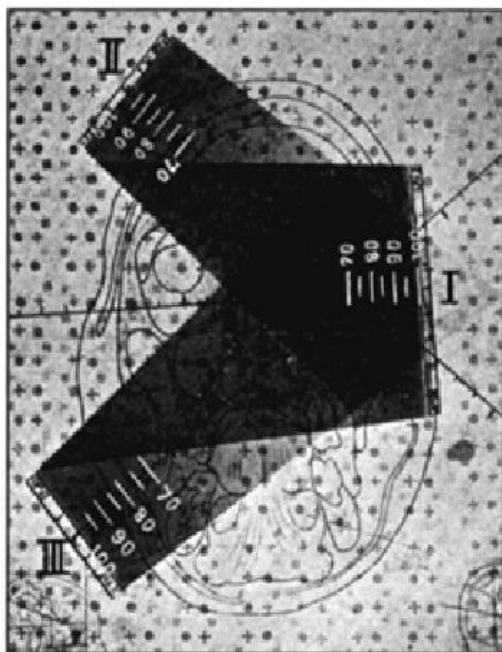
No final dos anos 1980, com os avanços na radiologia, com advento da TC, e tecnológicos, na área da computação, foi possível o desenvolvimento de técnicas 3D, melhorando a capacidade de fornecer a dose de radiação para o tumor e minimizando a dose fornecida para o tecido normal (ALLISON; PATEL; McLAWHORN, 2014).

Por terem bordas bem definidas, os MBNO são bons candidatos para o tratamento com RT conformacional, com a vantagem de fornecer doses de radiação mais altas ao tumor enquanto diminui a dose para os tecidos normais adjacentes; minimizando assim os efeitos colaterais relacionados à dose (SHAPEY et al., 2013). As técnicas de RT conformacional usadas no tratamento do MBNO incluem RT

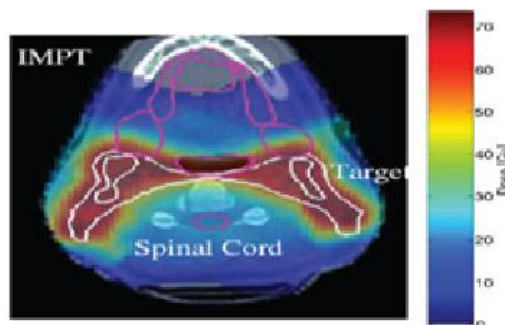
conformada tridimensional (3D-CRT), RT de intensidade modulada (IMRT) e RT estereotáxica fracionada (SFRT).

Figura 3 - Representação do planejamento do tratamento radioterápico. À esquerda planejamento com radiografia simples na radioterapia convencional, à direita planejamento 3D com imagens tomográficas e definição de doses por tecido afetado

Planejamento 2DRT



Planejamento IMRT



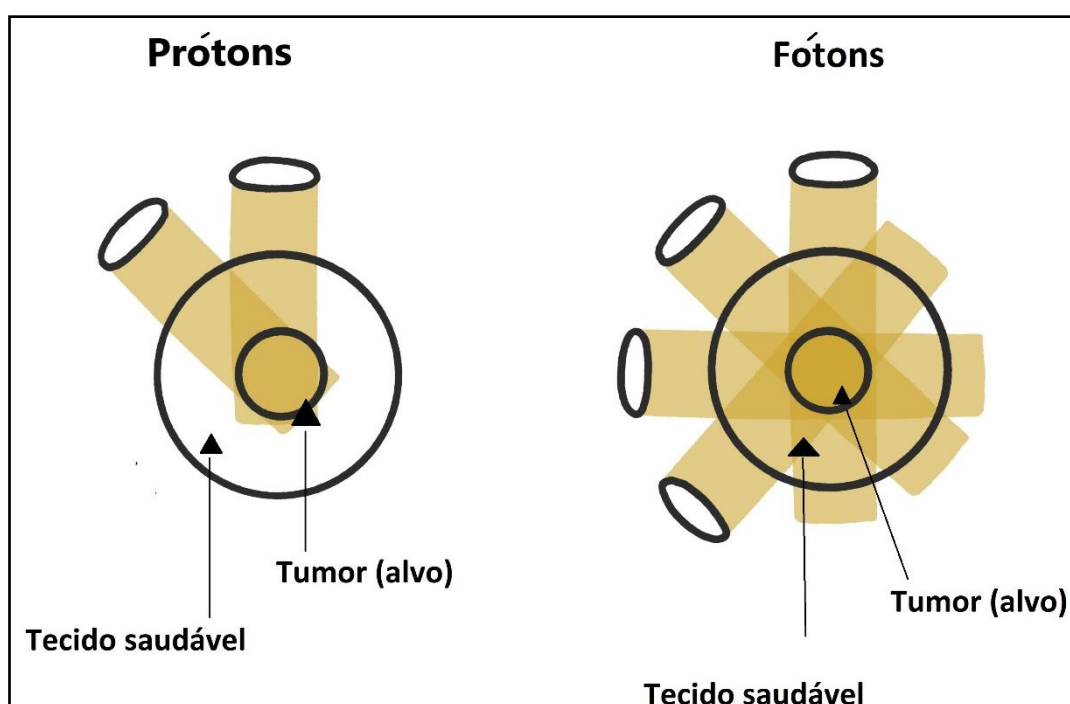
Fonte: Modificado de Bortfeld et al. (2011).

Outra opção para tratamento é a radiocirurgia (SRS). Nesta modalidade de tratamento, grandes doses de radiação são entregues a pequenos volumes em pequenos fracionamentos. Como o volume tratado é pequeno, logo a quantidade de tecido normal exposta também será pequena, outra vantagem da técnica é que esta permite um número menor de visitas para o tratamento (MARCHETTI et al., 2011).

Entre as técnicas promissoras, encontra-se a RT com feixe de prótons (PBT). Nesta moderna técnica são utilizados prótons, sendo que sua grande vantagem está nas propriedades físicas e radiobiológicas dessas partículas, conhecidos como Pico

de *bragg*. Este gera um efeito de "parada" da dose de radiação sobre o alvo desejado, permitindo assim a aplicação de maior dose de radiação sobre o tecido doente e menor aos tecidos saudáveis (LARIVIERE et al., 2019).

Figura 4 - Ilustração representativa da radioterapia com feixe de prótons *versus* a radioterapia com fótons



Fonte: Ilustração elaborada e cedida por Felipe Mossler Reis Ferreira.

1.5 Radioterapia: complicações

Mesmo com os avanços tecnológicos observados na RT, essa modalidade de tratamento ainda não é isenta de complicações. As lesões por radiação podem acometer o segmento anterior e posterior dos olhos, aparelho lacrimal e o nervo óptico. Os efeitos colaterais dessa modalidade de tratamento incluem retinopatia actínica, oclusão vascular da retina, irite persistente, catarata, neurite óptica, insuficiência hipofisária, atrofia do lobo temporal e possível desenvolvimento de novos tumores induzidos pela radiação (MELIAN; JAY, 2004).

Os fatores de risco para aparecimento de complicações relacionadas ao tratamento são: dose total de radiação, fracionamento, alterações vasculares retinianas preexistentes e tratamento quimioterápico concomitante à RT (MAYO et al., 2010). As complicações podem gerar dano visual permanente, logo o planejamento e a escolha do tratamento radioterápico são essenciais.

Portanto, embora os MBNOs sejam tumores relativamente raros, o diagnóstico oportuno e manejo adequado são cruciais para garantir um resultado visual favorável (SCHICK; JUNG; HASSLER, 2010). Novas técnicas de RT revolucionaram as estratégias de tratamento disponíveis para esses tumores, no entanto ainda não há na literatura uma revisão sistemática de estudos com metanálise de resultados que compare as diversas técnicas em relação a dose, fracionamento, resultados e complicações. Por esse motivo, justifica-se a proposta deste estudo de se avaliarem fatores envolvidos no sucesso terapêutico e contribuir para escolha adequada baseada em evidências científicas.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Esta metanálise visou avaliar os resultados de diferentes modalidades de RT no tratamento do MBNO.

2.2 Objetivos específicos

1. Comparar os resultados do controle tumoral entre as modalidades de RT: 2DRT, 3CRT, IMRT, FSRT, PBT E SRS;
2. Comparar os resultados finais em relação à AV e ao campo visual;
3. Comparar os resultados finais em relação à taxa de complicações entre essas modalidades de RT.

3. Casuística e Métodos

O presente estudo foi desenvolvido de acordo com as Diretrizes de Metanálises de Estudos Observacionais em Epidemiologia (MOOSE) (STROUP et al., 2000).

3.1 Estratégia de busca

Foi realizada pesquisa bibliográfica no período de agosto a dezembro de 2019, nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed/Medline, Cochrane e Scielo. Além disso, busca manual de artigos pertinentes nas listas de referência de cada estudo identificado foi realizada para a aquisição de estudos adicionais relacionados. Nenhuma restrição de dados e linguagem foi usada. A estratégia de busca foi ampla, visando obter o maior número de artigos para realizar uma triagem útil. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: meningioma da bainha do nervo óptico e radioterapia (radioterapia ou radioterapia) e/ou radioterapia estereotáxica fracionada e/ou radioterapia modulada por intensidade e/ou terapia de prótons e/ou radiocirurgia; além dos seguintes correspondentes em inglês: optic nerve sheath meningioma and radiotherapy (radiotherapy or radiation therapy), and/or stereotactic fractionated radiotherapy, and/or intensity-modulated radiotherapy and/or proton therapy and/or radiosurgery.

3.2 Critérios de elegibilidade

Os artigos completos de estudos observacionais com pacientes portadores de MBNO, tratados com RT, com a publicação dos resultados do tratamento foram inclusos. Relatos de caso foram excluídos desta revisão sistemática. No entanto, como o MBNO é um tumor raro, foram incluídas as séries de casos com mais de dois pacientes quando presente o relato da dose do tratamento, técnica, os resultados e o tempo de acompanhamento superior a 12 meses. Estudos incluindo animais clínicos ou cirúrgicos, artigos de revisão e diretrizes não foram considerados nesta revisão sistemática com metanálise.

3.3 Extração de dados

Dois revisores, uma oftalmologista Laísa Pereira de Melo e um radioterapeuta, Gustavo Viani Arruda, realizaram a pesquisa bibliográfica de forma independente, rastreando os artigos, inicialmente por título e resumo, e posteriormente avaliaram as versões completas dos estudos potencialmente elegíveis. Procedimento padronizado de extração de dados foi utilizado para coletar os seguintes campos: autores, ano de publicação, olhos tratados, técnica de RT, dose e fracionamento, AV, campo visual, controle tumoral e complicações observadas.

Os autores julgaram, independentemente, o potencial de risco de viés dos estudos, empregando o índice metodológico para estudos não randomizados (MINORS), ilustrado na Figura 5 (SLIM et al., 2003). Os itens foram assim pontuados: 0 se não relatados; 1 ponto quando relatado, mas inadequado; e 2 pontos quando relatados e adequados. A pontuação MINORS máxima é de 16 pontos para estudos não comparativos. Considerou-se baixo risco de viés quando os estudos preencheram todos os critérios MINORS, ou quando atingiram mais de 70% na escala global. Se apenas resumos estivessem disponíveis, os mesmos foram avaliados automaticamente como estando em alto risco de viés. Um terceiro revisor resolveu as discordâncias, tanto na seleção de artigos quanto no risco de viés.

Figura 5 - Índice metodológico para estudos não randomizados

Methodological items for non-randomized studies	Score [†]
<ol style="list-style-type: none"> 1. A clearly stated aim: the question addressed should be precise and relevant in the light of available literature 2. Inclusion of consecutive patients: all patients potentially fit for inclusion (satisfying the criteria for inclusion) have been included in the study during the study period (no exclusion or details about the reasons for exclusion) 3. Prospective collection of data: data were collected according to a protocol established before the beginning of the study 4. Endpoints appropriate to the aim of the study: unambiguous explanation of the criteria used to evaluate the main outcome which should be in accordance with the question addressed by the study. Also, the endpoints should be assessed on an intention-to-treat basis. 5. Unbiased assessment of the study endpoint: blind evaluation of objective endpoints and double-blind evaluation of subjective endpoints. Otherwise the reasons for not blinding should be stated 6. Follow-up period appropriate to the aim of the study: the follow-up should be sufficiently long to allow the assessment of the main endpoint and possible adverse events 7. Loss to follow up less than 5%: all patients should be included in the follow up. Otherwise, the proportion lost to follow up should not exceed the proportion experiencing the major endpoint 8. Prospective calculation of the study size: information of the size of detectable difference of interest with a calculation of 95% confidence interval, according to the expected incidence of the outcome event, and information about the level for statistical significance and estimates of power when comparing the outcomes <p><i>Additional criteria in the case of comparative study</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 9. An adequate control group: having a gold standard diagnostic test or therapeutic intervention recognized as the optimal intervention according to the available published data 10. Contemporary groups: control and studied group should be managed during the same time period (no historical comparison) 11. Baseline equivalence of groups: the groups should be similar regarding the criteria other than the studied endpoints. Absence of confounding factors that could bias the interpretation of the results 12. Adequate statistical analyses: whether the statistics were in accordance with the type of study with calculation of confidence intervals or relative risk 	

[†]The items are scored 0 (not reported), 1 (reported but inadequate) or 2 (reported and adequate). The global ideal score being 16 for non-comparative studies and 24 for comparative studies.

Fonte: Modificado de Slim et al. (2003).

3.4 Pacientes

Foram avaliados os resultados do tratamento da RT em estudos com pacientes com idade superior a 18 anos e diagnóstico de MBNO primário ou secundário.

3.5 Intervenção

A intervenção avaliada nos estudos foi apenas a RT. Qualquer técnica de RT (2DRT, 3DCRT, IMRT, SFRT, PBT ou SRS) foi inclusa. Não houve restrição quanto à dose ou ao fracionamento total da RT.

3.6 Medidas de resultado

Os desfechos considerados nesta metanálise foram: controle tumoral, alterações em AV e campo visual após o tratamento e complicações em pacientes com MBNO tratados por RT. Quando possível, os resultados do tratamento foram categorizados em relação à dose de RT, fracionamento e técnica. A análise da AV foi realizada de forma qualitativa entre as técnicas considerando o resultado final ao tratamento como melhor, pior ou estável, de acordo com tais informações presentes em alguns artigos. Para avaliação do controle tumoral foi utilizado os dados disponíveis nos artigos informados por cada autor. Quando disponíveis, as medidas quantitativas da AV por paciente nos momentos pré e pós-tratamento foram convertidas para a escala logMar, para que fosse feita a comparação dos valores obtidos. Para avaliação do campo visual também se utilizou a análise qualitativa, considerando o resultado ao final do tratamento como melhor, pior ou estável, pela escassa descrição de dados numéricos de sensibilidade perimétrica nos artigos levantados.

3.7 Análise estatística

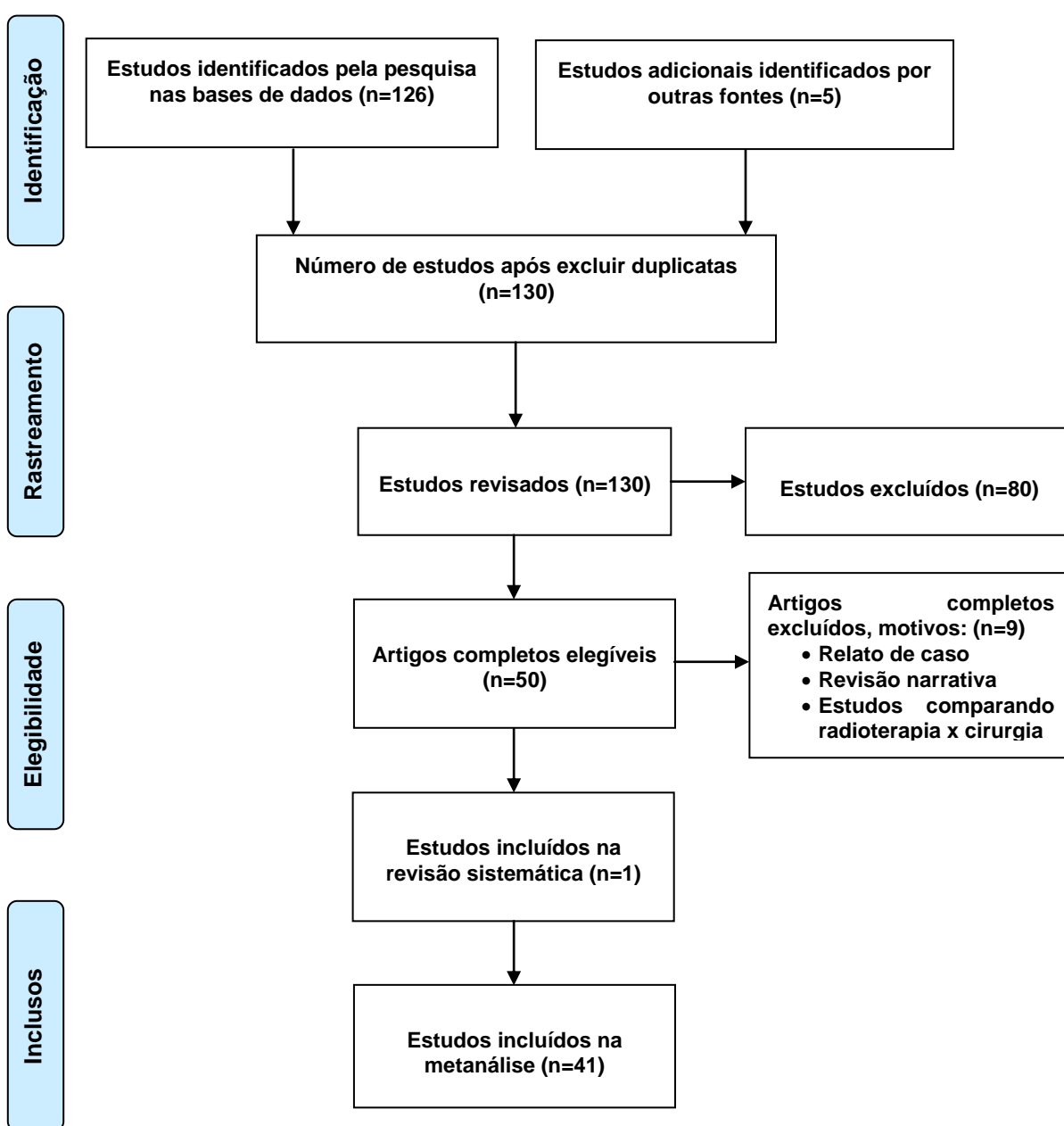
As taxas cumulativas de eventos de cada resultado foram calculadas aplicando a taxa de proporção (do inglês, *proportion rate* [PR], ou seja, proporção do evento/total) de pacientes que desenvolveram resultados de interesse com o intervalo de confiança (IC) de 95%. A estatística I² avaliou a heterogeneidade estatística. O valor de I² inferior a 25% foi interpretado como baixo nível de heterogeneidade. Utilizou-se o modelo de efeito aleatório devido à variação relevante nas características dos estudos. A análise de sensibilidade foi realizada a partir do estudo dos subgrupos.

A média ponderada dos resultados finais foi calculada para cada intervenção, bem como o IC95%. A diferença entre as médias ponderadas das taxas foi testada, usando o teste One-way ANOVA com simulações de Monte Carlo. A diferença significativa foi considerada com o valor de $p < 0,05$. Foi utilizado o *software* SPSS versão 22.0A para a análise estatística. Os gráficos foram elaborados com o *software* GraphPad Prism versão 7.0. A metanálise foi realizada por meio do *software* livre aberto: Open Meta-Analyst.

4. Resultados

Após as buscas nas bases de dados, foram identificados 50 resumos potenciais. Aplicando os critérios inclusão e exclusão, 41 estudos foram incluídos e nove excluídos da análise. O fluxograma descreve os motivos das exclusões desta revisão sistemática (Figura 6).

Figura 6 - Representação do fluxograma utilizado na seleção dos artigos



Todos os estudos foram observacionais e, em geral, as avaliações dos mesmos apresentaram escore médio de 13 na escala MINORS, logo considerados de baixo risco de viés. O tamanho médio das amostras dos estudos foi de 19 olhos (variação: 3-113 olhos), totalizando 736 olhos tratados por RT no período de 1981 a 2019. As técnicas de RT utilizadas nos estudos foram; 3% 2DRT (4 estudos, 21 olhos), 12% 3CRT (7 estudos, 84 olhos), 64% SFRT (19 estudos, 475 olhos), 8% SRS (4 estudos, 59 olhos), 10% IMRT (5 estudos, 73 olhos) e 3% PBT (2 estudos, 24 olhos). Incluindo todos os estudos, o tempo médio de acompanhamento foi de 46 meses (variação de 20 a 144 meses). Em geral, as doses totais de RT variaram de acordo com a técnica empregada, a dose média para 2DRT foi de 55 Gy (46,6-55 Gy), 3D-RT 53 Gy (50-58 Gy), SFRT 52 Gy (43,5-54 Gy), PBT 52,2 Gy e IMRT 50 Gy (44-52,8 Gy). A dose de RT para SRS variou de 13,3 a 17 Gy, administrada em uma a cinco frações. A Tabela 1 descreve autores, ano de publicação, técnica e dose da RT empregada.

Tabela 1 - Artigos selecionados por autores, ano de publicação, técnica de radioterapia utilizada, número de olhos tratados, dose total utilizada no tratamento e escore MINORS

Autor	Ano	Técnica	Olhos	Dose total	Escore MINORS
SMITH et al.	1981	2DRT	5	51,30	10
KUPERSMITH et al.	1987	2DRT	6	52,50	11
SARKIES et al.	1987	2DRT	4	46,60	9
KENNERDELL et al.	1988	2DRT	6	55,00	11
AUGSPURGER et al.	1999	IMRT	14	50,40	11
BECKER et al.	2002	FSRT	16	54,00	13
TURBIN et al.	2002	3CRT	18	50,00	13
ANDREWS et al.	2002	FSRT	33	50,40	11
PITZ et al.	2002	FSRT	16	54,00	10
LIU et al.	2002	FSRT	6	50,40	12
SAEED et al.	2003	3CRT	6	50,00	12
NARAYAN et al.	2003	3CRT	14	54,00	13
BAUMERT et al.	2004	FSRT	23	50,40	13
RICHARDS et al.	2005	FSRT	4	43,50	14

continua

conclusão					
Autor	Ano	Técnica	Olhos	Dose total	Escore MINORS
LANDERT et al.	2005	FSRT	7	54,00	12
SITATHANEE et al.	2006	FSRT	12	55,70	12
LITRÉ et al.	2007	FSRT	8	45,00	12
KIM et al.	2008	SRS	5	14,00	13
ARVOLD et al.	2009	PBT	25	50,40	11
MILKER-ZABEL et al.	2009	FSRT	32	54,90	13
SMEE et al.	2009	3CRT	16	50,40	14
SAED et al.	2010	FSRT	34	54,00	13
LIU et al.	2010	SRS	30	13,30	14
LESSER et al.	2010	3CRT	11	50,40	12
METELLUS et al.	2010	3CRT	9	50,40	15
ABOUAF. et al.	2011	3CRT	10	58,00	14
ADEBERG et al.	2011	FSRT	19	54,00	14
MARCHETTI et al.	2011	SRS	21	25,00	11
PACELLI et al.	2011	FSRT	5	50,40	12
ROMANELLI et al.	2007	SRS	3	20,00	13
PAULSEN et al.	2012	FSRT	113	54,00	13
SOLDA et al.	2012	FSRT	51	50,00	12
BROWER et al.	2013	FSRT	15	50,40	13
MOYAL et al.	2014	PBT	15	52,20	13
HAMILTON et al.	2017	FSRT	23	50,40	15
JUN JI et al.	2017	IMRT	13	44,00	12
INOUE T et al.	2018	IMRT	5	52,80	15
KHEIR et al.	2019	FSRT	16	50,40	15
RATNAYKE et al.	2019	FSRT	26	50,40	14
SASANO et al.	2019	IMRT	15	50,40	16
ECKERT et al.	2019	IMRT	26	50,40	16

MINORS: Índice metodológico para estudos não randomizados; **2DRT:** Radioterapia convencional; **3CRT:** Radioterapia conformacional; **IMRT:** Radioterapia de intensidade modulada; **FRST:** Radioterapia estereotáxica fracionada; **PBT:** Terapia de feixe de prótons; **SRS:** Radiocirurgia.

4.1 Controle tumoral

Quarenta estudos relataram o controle local do tumor como resultado, trinta e nove estudos consideraram controle tumoral como ausência de progressão estrutural nos exames de imagem dentro do seguimento realizado, Milker Zabel et al.

considerou controle tumoral apenas nos pacientes que apresentaram uma redução >25% no volume tumoral após o tratamento. Com tempo médio de acompanhamento de 46 meses (variação de 20-144 meses), o controle local do tumor foi de 98% variando de 80 a 100%. Avaliando a taxa de controle local do tumor pela técnica de RT, não foi observada diferença entre todas as técnicas, com controle local médio de 97.4% (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados encontrados de controle tumoral, divididos por técnica utilizada, número de olhos tratados, taxa de controle tumoral e avaliação da heterogeneidade

Técnica	Número de estudos	Olhos	Controle tumoral (IC95%)	Heterogeneidade
2DRT	4	21	90% (78-100%)	I ² =0%, p=0.98
3CRT	7	84	96,1% (91-100%)	I ² =0%, p=0.99
FSRT	18	475	97,8% (96-99%)	I ² =0%, p=1.0
IMRT	5	73	97,1% (93-100%)	I ² =0%, p=0.97
PBT	2	24	96,3% (89-100%)	I ² =0%, p=0.81
SRS	4	59	96,6% (96-98%)	I ² =0%, p=0.74
Total	40	736	97,4% (96-98%)	I²=0%, p=1.0

2DRT: Radioterapia convencional; **3CRT:** Radioterapia conformacional; **IMRT:** Radioterapia de intensidade modulada; **FRST:** Radioterapia estereotáxica fracionada; **PBT:** Terapia de feixe de prótons; **SRS:** Radiocirurgia, **IC=** Intervalo de confiança.

4.2 Acuidade visual

Os 41 estudos avaliaram a AV após o tratamento com RT como resultado. Com tempo de acompanhamento médio de 46 meses, a média dos valores de AV melhorou, foi estável e pior em 45% (0-100%), 40% (0-100%) e 15% (0-50%), respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3 - Resultados encontrados na análise da AV em todos os estudos incluídos na metanálise

Autor/Ano	AV melhor	AV estável	AV pior
(SMITH et al., 1981)	40%	20%	40%
(KUPERSMITH et al., 1987)	60%	20%	20%
(SARKIES, 1987)	83%	17%	0
(KENNERDELL et al., 1988)	0	50%	50%
(AUGSPURGER et al., 1999)	50%	26%	14%
(BECKER, 2002)	27%	73%	0
(TURBIN et al., 2002)	44%	23%	33%
(ANDREWS DW, 2002)	42%	50%	8%
(PITZ et al., 2002)	58%	42%	0
(LIU et al., 2002)	80%	20%	0
(SAEED et al., 2003)	100%	0	0
(NARAYAN et al., 2003)	36%	50%	14%
(BAUMERT et al., 2004)	68%	23%	9%
(RICHARDS et al. 2005)	25%	50%	25%
(LANDERT et al., 2005)	86%	0	14%
(SITATHANEE et al., 2006)	34%	58%	8%
(LITRÉ et al., 2007)	37%	63%	0
(KIM et al., 2008)	20%	40%	40%
(ARVOLD et al., 2009)	63%	32%	5%
(MILKER-ZABEL et al., 2009)	22%	74%	4%
(SMEE et al. 2009)	0	88%	12%
(SAEED et al., 2010)	41%	50%	9%
(LIU et al., 2010)	36%	44%	20%
(LESSER et al., 2010)	63%	27%	10%
(METELLUS et al., 2011)	78%	22%	0
(ABOUAF et al., 2012)	60%	10%	30%
(ADEBERG et al., 2011)	44%	49%	7%
(MARCHETTI et al., 2011)	35%	65%	0
(PACELLI et al., 2011)	40%	60%	0
(ROMANELLI et al., 2007)	100%	0	0
(PAULSEN et al., 2012)	13%	75%	12%
(SOLDÀ et al., 2012)	31%	58%	11%
(BROWER et al., 2013)	27%	60%	13%
(MOYAL et al., 2014)	20%	74%	6%
(HAMILTON et al., 2017)	27%	65%	8%

continua

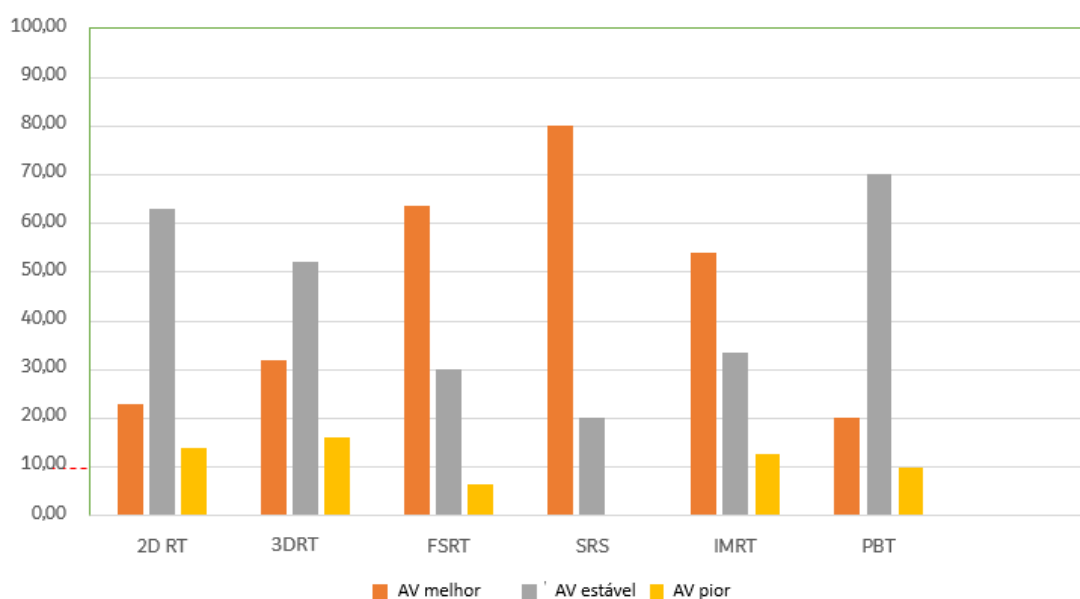
conclusão

Autor	AV melhor	AV estável	AV pior
(JIN et al., 2018)	33%	42%	25%
(INOUE et al., 2018)	80%	0	20%
(KHEIR et al. 2019)	81%	7%	12%
(RATNAYAKE et al., 2019)	38%	58%	4%
(SASANO et al., 2019)	46%	27%	27%
(ECKERT et al., 2019)	35%	46%	19%

AV: Acuidade visual

De acordo com as técnicas de RT, a melhora da AV, conforme descrita nos estudos, ao final do tratamento, ocorreu em 61% dos casos tratados com a modalidade 2DRT (20-83,3%), 53% com 3CRT (0-100%), 38,2% com SFRT (0-85,7%), 51,67% com SRS (20-100%), 65% com IMRT (33-80%) e 41,25% com PBT (20-62,5%). Comparando todas as técnicas, não foi observada diferença significativa entre as médias dos estudos para melhora da AV (Figura 7).

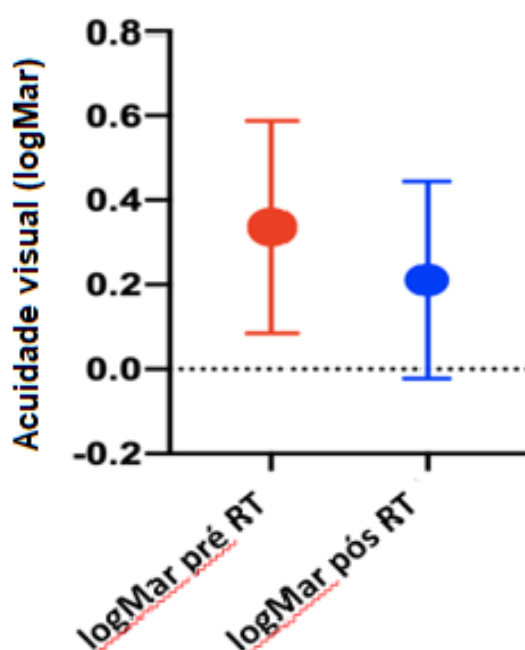
Figura 7 - Representação gráfica dos resultados encontrados nas mudanças da AV ao final do tratamento radioterápico, dividido pelas técnicas estudadas



AV: acuidade visual; **2DRT**: Radioterapia convencional; **3CRT**: Radioterapia conformacional; **IMRT**: Radioterapia de intensidade modulada; **FRST**: Radioterapia estereotáxica fracionada; **PBT**: Terapia de feixe de prótons; **SRS**: Radiocirurgia.

Quinze estudos informaram a AV de forma quantitativa por paciente, observou-se diferença não significativa entre a AV média pré e pós-tratamento (0,4 versus 0,32 logMAR; $p=0,074$) (Figura 8).

Figura 8 - Comparação dos níveis médios de AV pré (vermelho) e pós (azul) tratamento radioterápico



RT: Radioterapia.

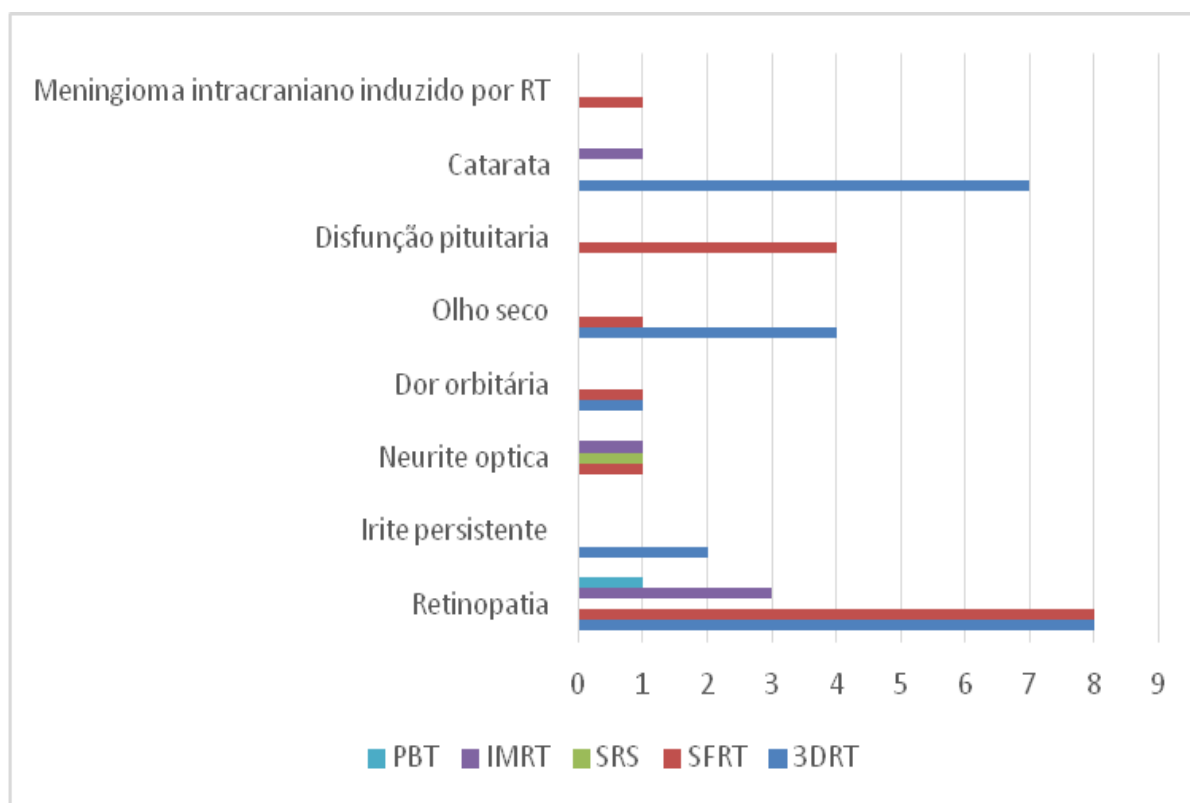
4.3 Complicações

Dezoito estudos relataram complicações relacionadas ao tratamento com RT como resultado com uma taxa média de complicação de 8% (0-30%). Dezenove estudos relatando nenhuma complicação relacionada ao tratamento de RT. Dentre esses estudos sem complicações, 11 utilizaram SFRT, 3 SRS, 2 IMRT, 1 2DRT, 1 3CRT e 1 PBT com dose total variando de 45 a 59 Gy. As taxas de complicação usando 3CRT, SFRT, IMRT, SRS e PBT foram, respectivamente, 19% (0-36%), 6% (0-33%), 20% (0-20%), 4,7% (0- 4,7%) e 12,5% (0-12,50%), com diferença significativa, comparando 3CRT com SRS ($p=0,0001$), IMRT ($p=0,03$), SFRT

($p=0,007$) e PBT ($p=0,004$), mas sem diferença entre IMRT, PBT, SRS e SFRT (Figura 9). Dezoito estudos forneceram informações sobre o tipo de complicação desenvolvida.

Analisando os 18 estudos (45 olhos), o efeito tardio mais comum relacionado ao tratamento com radiação foi retinopatia actínica 42,8% (18 olhos), seguido por 19% (8 olhos) catarata, 12% (5 olhos) olho seco, 9,5% (4 olhos) disfunção pituitária, 4,7% (2 olhos) neurítica óptica, 4,7% (2 olhos) dor orbitária, 4,7% (2 olhos) iridite e 2% (1 olho) meningioma intracraniano induzido por RT.

Figura 9 - Representação gráfica das complicações estratificadas por tipo de complicação e técnica de radioterapia utilizada



RT: Radioterapia; **2DRT:** Radioterapia convencional; **3CRT:** Radioterapia conformacional; **IMRT:** Radioterapia de intensidade modulada; **FRST:** Radioterapia estereotáxica fracionada; **PBT:** Terapia de feixe de prótons; **SRS:** Radiocirurgia.

4.4 Campo visual

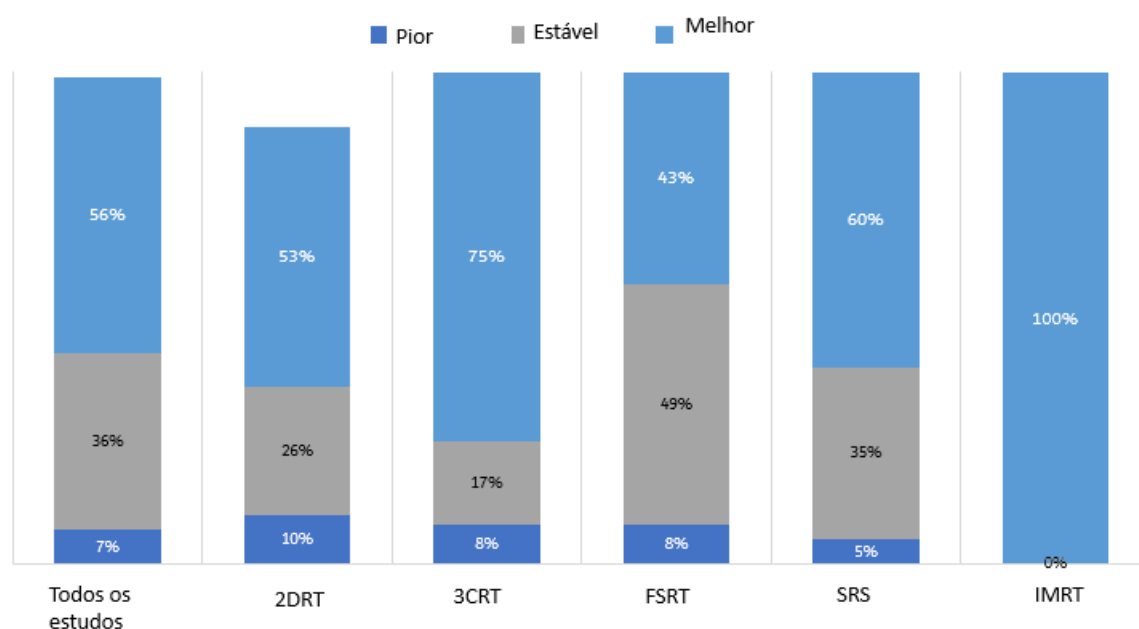
Vinte e quatro estudos relataram a evolução qualitativa do campo visual ao final do tratamento, considerando o resultado ao final do tratamento como melhor, pior ou estável (Tabela 4).

Tabela 4 - Resultados encontrados na análise qualitativa do campo visual

Autor/Ano	Campo visual melhor	Campo visual pior	Campo visual estável
(KUPERSMITH et al., 1987)	55%	10%	35%
(KENNERDELL et al., 1988)	50%	33.3%	16%
(BECKER et al., 2002)	34%	3%	62%
(PITZ et al., 2002)	43%	0	57%
(LIU et al., 2002)	80%	0	20%
(SAEED et al., 2003)	100%	0	0
(NARAYAN et al., 2003)	86%	0	14%
(BAUMERT et al., 2004)	38%	9,5%	52,5%
(RICHARDS et al., 2005)	75%	25%	0
(LANDERT et al., 2005)	57%	14%	29%
(SITATHANEE et al., 2006)	67%	0	33%
(KIM et al., 2008)	42,9%	14,2%	42,9%
(MILKER-ZABEL et al., 2009)	18%	9%	73%
(SAEED et al., 2010)	26%	11%	63%
(LESSER et al., 2010)	50%	20%	30%
(METELLUS et al., 2011)	78%	0	22%
(ABOUAF et al., 2012)	60%	20%	20%
(MARCHETTI et al., 2011)	35%	0%	65%
(ROMANELLI et al., 2007)	100%	0%	0%
(PAULSEN et al., 2012)	14,5%	7,5%	78%
(HAMILTON et al., 2017)	21%	9%	70%
(INOUE et al., 2018)	100%	0	0%
(KHEIR et al., 2019)	86.66%	0	13.34%
(SASANO et al., 2019)	78.5%	21.5%	0

Considerando todas as técnicas, a melhora do campo visual ao final do tratamento ocorreu em 56% dos pacientes e a piora em 7% dos casos. Não houve diferença estatística quando comparados os resultados obtidos por técnicas. Observou-se melhora do campo visual em 53% dos casos com a modalidade 2DRT, 75% com 3CRT, 43% com FRST, 60% com SRS e 100% com IMRT (Figura 10).

Figura 10 - Representação gráfica dos resultados encontrados nas mudanças observadas no campo visual de pacientes ao final do tratamento radioterápico, divididos pelas técnicas estudadas



2DRT: Radioterapia convencional; **3CRT:** Radioterapia conformacional; **IMRT:** Radioterapia de intensidade modulada; **FRST:** Radioterapia estereotáxica fracionada; **PBT:** Terapia de feixe de prótons; **SRS:** Radiocirurgia.

Cinco estudos relataram os resultados quantitativos do campo visual por meio dos valores dos desvios médios pré e pós-tratamento, com melhora significativa após o tratamento (-12.75 ± 2.05 versus -6.23 ± 1.66 dB $p=0,032$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Resultados encontrados na análise quantitativa do campo visual pré e pós-tratamento

Autor/Ano	Desvio médio pré-RT (dB)	Desvio médio pós-RT (dB)
(NARAYAN et al., 2003)	-19,9	-9,2
(LESSER et al., 2010)	-13,5	-9,8
(ABOUAF et al., 2012)	-7,7	-7,1
(INOUE et al., 2018)	-12,7	-1,0
(KHEIR et al., 2019)	-10,0	-4,0
Total	-12,75	-6,23

5. Discussão

Esta metanálise foi bastante abrangente e comparou os resultados de seis modalidades de RT para o tratamento do MBNO. O MBNO é um tumor benigno primário que acomete a bainha do nervo óptico, sendo o mais comum dos tumores orbitários. Nos últimos 20 anos, o tratamento do MBNO sofreu grande mudança, atualmente a maioria dos pacientes é tratada com RT isolada. Além disso, as técnicas de RT passaram por grande avanço tecnológico. O uso do planejamento 3D possibilitou um tratamento mais preciso, fato importante considerando a região anatômica e as possíveis complicações funcionais desastrosas.

O desenvolvimento da modalidade IMRT permitiu adequar a dose do tratamento ao formato do tumor, ao mesmo tempo em que diminui a dose para os tecidos saudáveis adjacentes. O uso de RT guiada por imagem e as técnicas de SRS permitiram aplicar margens reduzidas no alvo terapêutico para administrar as doses de radiação. Mais recentemente, aparelhos que utilizam feixe de prótons têm se tornado mais populares em países desenvolvidos, permitindo oferecer esse tratamento de alto custo a vários tipos de tumor. Assim, hoje existem várias técnicas de radiação com grande potencial para diminuir o risco de toxicidade induzida por RT.

Este estudo é o primeiro a avaliar todas as seis modalidades de RT e representa a metanálise mais abrangente dos resultados do tratamento com RT para MBNO até o momento. Os resultados desta metanálise mostram excelente taxa de controle tumoral usando RT para o tratamento do MBNO, independentemente da técnica empregada. Mesmo em técnicas não sofisticadas, como 2DRT, a taxa de controle tumoral nos estudos foi de 100% em acompanhamento médio de 47 meses (10-13 meses), sem diferença significativa em comparação com as taxas de controle tumoral entre SFRT, IMRT, SRS, 3CRT e PBT. Este achado é fundamental, uma vez que deixa claro que o controle tumoral não pode ser utilizado, de forma exclusiva ou isolada, como critério para decidir qual técnica de RT deve ser utilizada no tratamento do MBNO.

As definições de controle tumoral podem também ser muito diferentes, o que pode impactar na descrição dos resultados observados na literatura. O controle tumoral do MBNO foi definido pela maioria dos autores como ausência de evidência de progressão estrutural, com base nos exames de imagem durante os diversos

períodos de acompanhamento (BECKER et al., 2002; ECKERT et al., 2019; LIU et al., 2002; NARAYAN et al., 2003; SASANO et al., 2019; SITATHANEE et al., 2006). No entanto, Milker-Zabel et al. (2009) consideraram como resposta do controle tumoral quando pacientes apresentaram redução de 25% do volume tumoral nas imagens da RNM. Porém, nos casos que, a despeito de redução tumoral, demonstraram melhora visual após tratamento também foram considerados com controle tumoral adequado (PACELLI et al., 2011). Andrews et al. (2002) demonstraram diminuição significativa na atividade tumoral, pelos resultados observados com a cintilografia com ^{111}In -octreotide pré e pós-tratamento. Neste estudo, todas as técnicas demonstraram bons índices de controle tumoral (IC 95%: 97-99%), com resultados relativamente piores para a modalidade 2DRT (91%).

Com base nos resultados observados nesta revisão, as modalidades 2DRT e 3CRT podem apresentar maiores chances de piora visual após o tratamento, quando comparadas às técnicas modernas (SFRT, IMRT, PBT e SRS). Essas técnicas são administradas por planejamentos que utilizam exames de imagem mais precisos para visualizar a distribuição das doses e os sistemas informatizados que calculam a quantidade de dose por volume de tecido normal, alcançando melhor direcionamento de energia aos tumores (MELIAN; JAY, 2004).

Deve se ressaltar a observação de critérios de avaliações diferentes da AV entre os estudos incluídos nesta metanálise, mesmo considerando aqueles que descreveram apenas análises qualitativas, como "melhora" e "piora" de AV após o tratamento. Alguns autores consideraram mudança na AV se os pacientes melhorassem (ou piorassem) em duas linhas (KENNERDELL et al., 1988; KUPERSMITH et al., 1987; PITZ et al., 2002; ROMANELLI; WOWRA; MUACEVIC, 2007; SAEED et al., 2010), ou uma linha (ARVOLD et al., 2009; BAUMERT et al., 2004; MARCHETTI et al., 2011; METELLUS et al., 2011; PARKER et al., 2018) da tabela de AV para longe. Outros autores utilizaram o critério de mudança 0.2 no logMAR (ECKERT et al., 2019; INOUE et al., 2018; MOYAL et al., 2014; SASANO et al., 2019). Além disso, o melhor momento considerado para o tratamento pode ser uma questão crítica que deve interferir nos resultados observados de AV, porém tal assunção é controversa (PARKER et al., 2018). Saeed et al. (2003) sugerem que o tratamento deve ser oferecido apenas nos casos com AV pior que 20/50, enquanto

Turbin et al. (2002) recomendam que a RT deve ser feita logo que observada piora da AV ou do campo visual. Abouaf et al. (2012) e Adams, Roos e Crompton (2013) obtiveram resultados com tendência a melhor AV naqueles olhos tratados precocemente, fato que poderia ter influenciado nos resultados finais do tratamento. Entretanto, não há dados suficientes em outros estudos para comprovar essa teoria. Com base nos resultados obtidos no presente estudo com a avaliação quantitativa da AV por meio da comparação da AV logMar pré e pós-tratamento radioterápico, pode-se inferir que a melhor forma de avaliar a AV é utilizar a escala logMar, considerando variações de maiores 0,2 como piora da AV e menores 0,2 como melhora da AV, linha de corte que permitiu evidenciar e estratificar melhor os resultados ao final do tratamento.

Acredita-se que a função visual é tão importante quanto o controle tumoral para o monitoramento de pacientes com MBNO. A avaliação do campo visual teria ao menos a mesma relevância que a AV para o manejo clínico (pela frequente íntima relação com o nervo óptico), uma vez que poderia apresentar resultados detectáveis mais refinados durante o acompanhamento. Observou-se que mais de 80% dos pacientes apresentaram defeitos de campo visual caracterizados como constrição periférica (35%), escotoma central, centrocecal e paracentral (29%), aumento da mancha cega (13%) e defeitos altitudinais (16%) (DUTTON, 1992). Com base em 24 estudos que avaliaram o campo visual de forma qualitativa após o tratamento com RT para o MBNO, não foram observadas diferenças quanto à melhora e estabilização do campo visual entre todas as técnicas. No entanto, os parâmetros utilizados para obtenção do campo visual e os critérios que consideram melhora ou piora não foram descritos adequadamente e podem ser diferentes entre os estudos incluídos nesta metanálise. Apenas cinco estudos relataram os resultados do campo visual de forma quantitativa por meio do MD (Desvio Médio), analisando os dados obtidos nos momentos pré e pós-tratamento radioterápico, sendo observada melhora global significativa do campo visual ($p=0,032$). Desses estudos, três utilizaram a modalidade 3CRT, um a IMRT e um a FRST, fato que não permitiu comparação adequada entre as todas as técnicas.

A taxa de complicações, independentemente da técnica de radiação utilizada, foi considerada satisfatória. No entanto, a 3CRT apresentou alta taxa de

complicações em comparação com outras técnicas (SRS, IMRT, SFRT e PBT). Uma explicação razoável para esse achado seria que a RT com a técnica 3CRT apresenta ampla margem (1 cm) ao redor do alvo, resultando na provável exposição do cristalino, além do segmento posterior do globo ocular e da glândula pituitária, produzindo assim as complicações tardias observadas. Uma prova conceitual dessa explicação é a baixa taxa de complicações tardias observada em estudos que empregaram SFRT. A maioria desses estudos usou planejamento 3D com fracionamento convencional combinado com sistema de estrutura de cabeça estereotáxica. O sistema estereotáxico permitiu o emprego de margens reduzidas (<5mm) e a diminuição do índice de complicações tardias, mesmo tratando com a técnica 3D e doses semelhantes (em torno de 50 Gy) em protocolo diário. O mesmo raciocínio não pode explicar nenhum caso de complicação relacionada ao tratamento relatado com SRS. Embora durante a pesquisa tenham sido identificados apenas quatro estudos relatando os resultados de SRS para o tratamento de MBNO, a ausência de complicações graves com essa técnica é significativa e desmistifica o paradigma do uso de dose de fracionamento <2 Gy. Além disso, as taxas de complicações com 2DRT não foram avaliadas, uma vez que os estudos que utilizaram 2DRT não apresentaram dados suficientes para análises adequadas.

Esta metanálise, como outras, apresenta pontos fortes e limitações. Não foi possível comparar diretamente os resultados das diferentes técnicas de RT devido à ausência de estudos de corte comparando as diferentes modalidades de RT frente a frente. No entanto, para reduzir e explorar a heterogeneidade entre os estudos, como tamanho da amostra e tempo de acompanhamento, realizou-se análise de sensibilidade excluindo os estudos com pontuação MINORS ≤ 11 , e ainda assim, os resultados mantiveram a mesma direção e o mesmo efeito.

Outras limitações encontradas foram os tempos de acompanhamento variáveis entre os estudos que, potencialmente, poderiam impactar alguns resultados, considerando as taxas de crescimento lento do MBNO (EGAN; LESSELL, 2002) e a falta de padronização entre as técnicas para a avaliação de AV e campo visual. Além disso, como o MBNO é raro, as evidências vieram de séries de casos com intervenção em número limitado de pacientes. Ainda assim, de maneira

geral, os estudos utilizados apresentaram escore médio de 13 na escala MINORS, portanto podem ser considerados de baixo risco de viés.

Como pontos fortes, esta metanálise permitiu a avaliação de uma grande amostra de estudos publicados ao longo de mais de trinta anos sobre uma doença rara e mostrou que a RT produziu excelente taxa de controle do tumor e preservação da AV. O controle do tumor e a manutenção da AV não apresentaram relação com a técnica de RT. No entanto, diferenças significativas na taxa de complicações podem estar relacionadas à técnica de RT escolhida. Assim, a 3CRT não deve ser recomendada na prática clínica. As técnicas SRS, SFRT, IMRT e PBT mostraram resultados excelentes, sem diferença significativa para complicações tardias. Estes achados indicam que a escolha da técnica de RT deve levar em conta fatores técnicos críticos como localização do tumor, margens, distribuição da dose e reprodutibilidade diária. Essas informações podem ser úteis no processo de tomada de decisão sobre o tratamento com RT.

Ainda, a dose total utilizada independentemente da técnica de tratamento variou de 50 a 54 Gy. Portanto, esse limite de dose deve ser recomendado para SFRT, IMRT e PBT visando manter um bom índice terapêutico. Uma dose total de 20-25 Gy em quatro ou cinco frações, ou seja, com 5 Gy por fração, é segura e eficaz. Ademais, a SRS com uma única dose alta deve ser usada com extremo cuidado devido a pouca experiência clínica.

Este estudo mostrou que a RT foi eficaz no tratamento do MBNO em termos de controle do tumor, combinada com altas taxas de estabilidade e até melhora da AV e do campo visual. Apesar de todas as técnicas auxiliarem no controle do MBNO, a modalidade 2DRT apresentou piores taxas de controle do tumor e a 3CRT foi associada a mais complicações. Considerando estes achados, novas modalidades de radiação, como SFRT, IMRT, SRS e PBT resultaram em melhores índices gerais terapêuticos, em comparação com 2DRT e 3CRT, e devem ser as opções de RT preferenciais para o tratamento de MBNO, independentemente da apresentação clínica inicial.

6. Conclusões

Após análise dos resultados, concluiu-se que:

1. Todas as técnicas são eficazes no controle tumoral do MBNO; no entanto, apesar de não significativa, a modalidade 2DRT apresentou piores resultados (90% vs 96,8%).
2. Apesar da melhora nos resultados de campo visual, encontrada em alguns estudos, não foi possível observar diferença significativa entre as técnicas em relação à AV e ao campo visual ao final do tratamento.
3. A técnica 3CRT está associada à maior taxa de complicações, com diferença significativa quando comparada às outras técnicas.

7. Referências Bibliográficas¹

¹Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte I (ABNT) 3ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2016.

ABOUAF, L. et al. Standard-fractionated radiotherapy for optic nerve sheath meningioma: Visual outcome is predicted by mean eye dose. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** v. 82, n. 3, p. 1268-77, 2012.

ADAMS, G.; ROOS, D. E.; CROMPTON, J. L. Radiotherapy for optic nerve sheath meningioma: A Case for earlier intervention? **Clin Oncol (R Coll Radiol).** v. 25, n. 6, p. 356-61, 2013.

ADEBERG, S. et al. Prior surgical intervention and tumor size impact clinical outcome after precision radiotherapy for the treatment of optic nerve sheath meningiomas (ONSM). **Radiat Oncol.** v. 6, n. 1, p. 117, 2011.

ALLISON, R. R.; PATEL, R. M.; McLAWHORN, R. A. Radiation oncology: Physics advances that minimize morbidity. **Future Oncol.** v 10, n.15, p. 2329-44, 2014.

ANDREWS D. W. et al. Fractionated Stereotactic Radiotherapy for the Treatment of optic nerve sheath meningiomas: preliminary observations of 33 optic nerves in observation with or without prior surgery. **Neurosurgery.** v. 51, n. 4, p. 890-902, 2002.

ARVOLD, N. D. et al. Visual outcome and tumor control after conformal radiotherapy for patients with optic nerve sheath meningioma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** v. 75, n. 4, p. 1166-72, 2009.

AUGSPURGER, M. E. et al. Conformal intensity modulated radiation therapy for the treatment of optic nerve sheath meningioma. In: 41st Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** v. 45, n. 3, p. 324, 1999.

BASKAR, R. et al. Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. **Int J Med Sci.** v. 9, n. 3, p. 193-9, 2012.

BAUMERT, B. G. et al. Early improvements in vision after fractionated stereotactic radiotherapy for primary optic nerve sheath meningioma. **Radiother Oncol.** v. 72, n. 2, p. 169-74, 2004.

BECKER G. et al. Stereotactic fractionated radiotherapy in patients with optic nerve sheath meningioma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** v. 54, n. 5, p. 1422-9, 2002.

BEGG, A.; STEWART, F. A.; VENS, C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. **Nat Rev Cancer.** v.11, n.4, p. 239-53, 2011.

BORTFELD, T.; JERAJ, R. The physical basis and future of radiation therapy. **Br J Radiol.** v. 84, p. 485-98, 2011.

BROWER, J. V. et al. Radiation therapy for optic nerve sheath meningioma. **Pract Radiat Oncol.** v. 3, n. 3, p. 223-8, 2013.

CARRASCO, J. R.; PENNE, R. B. Optic nerve sheath meningiomas and advanced treatment options. **Curr Opin Ophthalmol.** v. 15, n. 5, p. 406-10, 2004.

DUTTON, J. J. Optic nerve sheath meningiomas. **Surv Ophthalmol.** v. 37, n. 3, p. 167-83, 1992.

ECKERT, F. et al. Retrospective analysis of fractionated intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in the interdisciplinary management of primary optic nerve sheath meningiomas. **Radiat Oncol.** v. 14, n. 1, p. 240, 2019.

EGAN, R. A.; LESSELL, S. A contribution to the natural history of optic nerve sheath meningiomas. **Arch Ophthalmol.** v. 120, n. 11, p. 1505-8, 2002.

FRISÈN, L.; ROYT, W. F.; TENGROTH, B. M. Optociliary veins, disc pallor and visual loss. A triad of signs indicating spheno-orbital meningioma. **Acta Ophthalmol (Copenh).** v. 51, n. 2, p. 241-9, 1973.

GOLNIK C., K.; MILLER, N. R. Meningiomas of the anterior visual system. **Neurosurg Quartely,** v. 1,n. 3, p.76-96, 1991.

HAMILTON, S. N. et al. Visual outcomes and local control after fractionated stereotactic radiotherapy for optic nerve sheath meningioma. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg.** v. 34, n. 35, p. 217-21, 2017.

INOUE, T. et al. Early intervention using high-precision radiotherapy preserved visual function for five consecutive patients with optic nerve sheath meningioma. **Int J Clin Oncol.** v. 23, n. 5, p. 826-34, 2018.

JACKSON, A.; PATANKAR, T.; LAITT, R. D. Intracanalicular optic nerve meningioma: a serious diagnostic pitfall. **AJNR Am J Neuroradiol.** v. 24, n. 6, p. 1167-70, 2003.

JAYANETTI, V. et al. Monitoring of optic nerve function in Neurofibromatosis 2 children with optic nerve sheath meningiomas using multifocal visual evoked potentials. **J Clin Neurosci.** v. 50, p. 262-7, 2018.

JIN, J. et al. Optic nerve sheath meningioma: Preliminary analysis of the role of radiation therapy. **Brain Tumor Res Treat.** v. 6, n. 1, p. 8-12, 2018.

KANAMALLA, U. S. The Optic Nerve Tram-Track Sign. **Radiology,** v. 227, n. 3, p. 718-9, 2003.

KENNERDELL, J. S. et al. The management of optic nerve sheath meningiomas. **Am J Ophthalmol.** v. 106, n. 4, p. 450-7, 1988.

KHEIR, V.; FAOUZI, M.; BORRUAT, F.-X. Visual outcomes of fractionated radiotherapy in optic nerve sheath meningioma: A retrospective study. **Klin Monbl Augenheilkd.** v. 236, n. 4, p. 526-9, 2019.

KIM, J. W.; RIZZO, J. F.; LESSELL, S. Controversies in the management of optic nerve sheath meningiomas. **Int Ophthalmol Clin.** v. 45, n. 4, p. 15-23, 2005.

KIM, M. S. et al. Gamma knife radiosurgery for orbital tumors. **Clin Neurol Neurosurg** v. 110, n. 10, p. 1003-7, 2008.

KUPERSMITH, M. J. et al. Irradiation of meningiomas of the intracranial anterior visual pathway. **Ann Neurol.** v. 21, n. 2, p. 131-7, 1987.

LANDERT, M. et al. The visual impact of fractionated stereotactic conformal radiotherapy on seven eyes with optic nerve sheath meningiomas. **J Neuroophthalmol.** v. 25, n. 2, p. 86-91, 2005.

LARIVIERE, M. J. et al. Proton therapy. **Hematol Oncol Clin N Am.** v. 33, n. 6, p. 989-1009, 2019.

LESSER, R. L. et al. Long-term response to fractionated radiotherapy of presumed optic nerve sheath meningioma. **Br J Ophthalmol.** v. 94, n. 5, p. 559-63, 2010.

LITRÉ, C. F. et al. Radiothérapie stéréotaxique fractionnée des méningiomes de la gaine du nerf optique : à propos de huit cas. **Neurochirurgie,** v. 53, n. 5, p. 333-8, 2007.

LIU, D. et al. Long-term results of Gamma Knife surgery for optic nerve sheath meningioma. **J Neurosurg.** v. 113, p. 28-33, 2010.

LIU, J. K. et al. Optic nerve sheath meningiomas: Visual improvement after stereotactic radiotherapy. **Neurosurgery,** v. 50, n. 5, p. 950-7, 2002.

MARCHETTI, M. et al. Multisession radiosurgery for optic nerve sheath meningiomas: an effective option. preliminary results from a monoinstitutional experience. **Neurosurgery,** v. 69, n. 5, p. 1116-22, 2011.

MAYO, C. et al. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** v. 76, Suppl.3, p. S28-35, 2010.

MELIAN, E.; JAY, W. M. Primary radiotherapy for optic nerve sheath meningioma. **Semin Ophthalmol.** v. 19, n. 3-4, p. 130-40, 2004.

METELLUS, P. et al. Fractionated conformal radiotherapy for management of optic nerve sheath meningiomas: Long-term outcomes of tumor control and visual function at a single institution. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** v. 80, n. 1, p. 185-92, 2011.

MILKER-ZABEL, S. et al. Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of primary optic nerve sheath meningiomas. **J Neurooncol.** v. 94, n. 3, p. 419-24, 2009.

MOYAL, L. et al. Résultats de la protonthérapie ciblée fractionnée dans le traitement

des méningiomes primitifs de la gaine du nerf optique. **J Fr Ophthalmol.** v. 37, n. 4, p. 288-95, 2014.

NARAYAN, S. et al. Preliminary visual outcomes after three-dimensional conformal radiation therapy for optic nerve sheath meningioma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** v. 56, n. 2, p. 537-43, 2003.

PACELLI, R. et al. Fractionated stereotactic radiation therapy for orbital optic nerve sheath meningioma - a single institution experience and a short review of the literature. **J Radiat Res.** v. 52, n. 1, p. 82-7, 2011.

PARKER, R. et al. Optic nerve sheath meningiomas: prevalence, impact, and management strategies. **Eye Brain.** v. 10, p. 85-99, 2018.

PARLIN, A. et al. Retrospective chart review of the use of imaging and biopsy in the diagnosis of optic nerve sheath meningiomas and intra-conal orbital lymphomas at a single institution. **Orbit.** v. 36, n. 6, p. 392-6, 2017.

PAULSEN, F. et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with optic nerve sheath meningioma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** v. 82, n. 2, p. 773-8, 2012.

PITZ, S. et al. Stereotactic fractionated irradiation of optic nerve sheath meningioma: A new treatment alternative. **Br J Ophthalmol.** v. 86, n. 11, p. 1265-8, 2002.

RATNAYAKE, G. et al. Long-term treatment outcomes of patients with primary optic nerve sheath meningioma treated with stereotactic radiotherapy. **J Clin Neurosci.** v. 68, p. 162-7, 2019.

RICHARDS, J. C.; RODEN, D.; HARPER, C. S. Management of sight-threatening optic nerve sheath meningioma with fractionated stereotactic radiotherapy. **Clin Exp Ophthalmol.** v. 33, n. 2, p. 137-41, 2005.

ROMANELLI, P.; WOWRA, B.; MUACEVIC, A. Multisession CyberKnife radiosurgery for optic nerve sheath meningiomas. **Neurosurg Focus.** v. 23, n. 6, p. E11, 2007.

SAEED, P. et al. Optic nerve sheath meningiomas. **Ophthalmology,** v. 110, n. 10, p. 2019-30, 2003.

SAEED, P. et al. Primary radiotherapy in progressive optic nerve sheath meningiomas: A long-term follow-up study. **Br J Ophthalmol.** v. 94, n. 5, p. 564-8, 2010.

SARKIES, N. J. C. Optic nerve sheath meningioma: Diagnostic features and therapeutic alternatives. **Eye (Lond.),** v. 1, n. 5, p. 597-602, 1987.

SASANO, H. et al. Efficacy of intensity-modulated radiation therapy for optic nerve sheath meningioma. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.** v. 257, n. 10, p. 2297-306, 2019.

SCHICK, U.; DOTT, U.; HASSLER, W. Surgical management of meningiomas involving the optic nerve sheath. **J Neurosurg.** v. 101, n. 6, p. 951-9, 2009.

SCHICK, U.; JUNG, C.; HASSLER, W. E. Primary optic nerve sheath meningiomas: A follow-up study. **Cent Eur Neurosurg.** v. 71, n. 3, p. 126-33, 2010.

SHAPEY, J. et al. Diagnosis and management of optic nerve sheath meningiomas. **J Clin Neurosci.** v. 20, n. 8, p. 1045-56, 2013.

SITATHANEE, C. et al. Stereotactic radiation therapy for optic nerve sheath meningioma; an experience at Ramathibodi Hospital. **J Med Assoc Thai.** v. 89, n. 10, p. 1665-9, 2006.

SLIM, K. et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. **ANZ J Surg.** v. 73, n. 9, p. 712-6, 2003.

SMEE, R. I.; SCHNEIDER, M.; WILLIAMS, J. R. Optic nerve sheath meningiomas - Non-surgical treatment. **Clin Oncol (R Coll Radiol).** v. 21, n. 1, p. 8-13, 2009.

SMITH, J. L. et al. Radiation therapy for primary optic nerve meningiomas. **J Clin Neuroophthalmol.** v. 1, n. 2, p. 85-100, 1981.

SOLDÀ, F. et al. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for optic nerve sheath meningiomas. **Clin Oncol (R Coll Radiol).** v. 24, n. 8, p. e106-12, 2012.

STROUP, D. F. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. **JAMA,** v. 283, n. 15, p. 2008-12, 2000.

TURBIN, R. E. et al. A long-term visual outcome comparison in patients with optic nerve sheath meningioma managed with observation, surgery, radiotherapy, or surgery and radiotherapy. **Ophthalmology,** v. 109, n. 5, p. 890-9, 2002.

TURBIN, R. E.; POKORNY, K. Diagnosis and treatment of orbital optic nerve sheath meningioma. **Cancer Control.** v. 11, n. 5, p. 334-41, 2004.

WRIGHT, J. E.; McNAB, A. A.; McDONALD, W. I. Primary optic nerve sheath meningioma. **Br J Ophthalmol.** v. 73, n. 12, p. 960-6, 1989.