

MENINGEOMA PÓS-RADIOTERAPIA

Erick de Souza Barboza¹, Alexandros Theodoros Panagopoulos²,
Carmen Lúcia Penteado Lancellotti³, José Carlos Esteves Veiga⁴

RESUMO - Os meningiomas são neoplasias derivadas das células aracnóideas, sendo sua origem ligada a alterações genéticas idiopáticas (deleção do braço longo do cromossomo 22), doenças predisponentes à sua formação e indução por radioterapia. Relata-se o caso de um homem de 50 anos com meningeoma pós-radioterapia diagnosticado 20 anos após o tratamento de um oligodendroglioma. Os critérios que suportam o diagnóstico de meningeoma induzido por radioterapia são discutidos, assim como é revisada a literatura pertinente ao assunto.

PALAVRAS-CHAVE: meningioma, radioterapia, oligodendroglioma.

Radiation-induced meningioma

ABSTRACT - Meningiomas are neoplasms derived from arachnoid cells with their origin linked to idiopathic genetic abnormalities (deletion of the long arm of chromosome 22), predisposing diseases and radiotherapy induction. We report the case of a 50 years-old man radiation-induced meningioma 20 years after the diagnosis, surgical and radiation treatment of an oligodendroglioma. The supporting diagnostic criteria of radiation-induced meningiomas are discussed and the pertinent literature of the theme is revised.

KEY WORDS: meningioma, radiotherapy, oligodendroglioma.

Os meningiomas são neoplasias que podem surgir após irradiação do crânio, utilizada para lesões do escalpo ou intracranianas. Somente a radiação ionizante foi identificada como agente etiológico relacionado à ocorrência destas neoplasias^{1,2}. O papel do trauma craniano, infecções virais e hormônios sexuais não foi definido¹. Há ainda relatos da associação da neurofibromatose tipo 2 e do câncer de mama com maior incidência de meningiomas¹. O aparecimento de uma lesão (nova ou progressiva) alguns anos após a realização de radioterapia para neoplasia primária do sistema nervoso central (SNC) pode representar recorrência da neoplasia, radionecrose ou, raramente, neoplasia secundária^{3,4}.

Relata-se um caso de meningeoma atípico pós-radioterapia em paciente operado de oligodendroglioma, levando-se em consideração sua evolução pós-operatória no período de 20 anos; os seguintes critérios são avaliados: clínicos, radiológicos e histológicos da neoplasia secundária; tratamento e prognóstico.

CASO

Homem de 50 anos, branco, apresentou em dezembro

de 1980 queixa de cefaléia e vômitos de início há 21 dias, com piora progressiva. Relatava crises convulsivas há 6 anos, estando desde então em uso de medicação anticonvulsivante, sem ter sido submetido a investigação clínica prévia. Ao exame neurológico apresentava apenas papiledema. A tomografia computadorizada craniocéfálica (TC) mostrou lesão frontal esquerda compatível com glioma de baixo grau. Foi então submetido a craniotomia e lobectomia frontal esquerda (19/12/1980). O exame anátomo-patológico mostrou tratar-se de oligodendroglioma. Recebeu tratamento radioterápico convencional complementar com 5400 cGy (dose total em crânio), sendo encaminhado para seguimento ambulatorial. As TC subseqüentes não mostraram sinais de recorrência da neoplasia (Fig 1). O paciente não apresentava déficit neurológico, tendo recebido alta ambulatorial em 1993.

Em outubro de 2001, foi reinternado em nosso Serviço devido a quadro de distúrbio da linguagem com início há 06 meses e piora há dois meses associado a cefaléia holocraniana com aumento progressivo da intensidade há 20 dias. Ao exame neurológico, apresentava-se com disfasia de expressão e papiledema. A TC de crânio, nessa ocasião, evidenciou lesão isoatenuante fronto-parieto-temporal esquerda, com realce homogêneo e intenso à infusão de contraste. A ressonância magnética encefálica (RM) mostrava lesão extensa fronto-parieto-temporal esquerda, isoíntensa em T1, com realce homogêneo à infusão de contraste (ga-

Serviço de Neurocirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil (SN-FCMSCSP): ¹Médico Ex-residente do SN-FCMSCSP; ²Médico Assistente do SN-FCMSCSP; ³Doutora em Medicina, Prof^a. Adjunta responsável pelo Serviço de Neuropatologia; ⁴Doutor em Medicina, Chefe do SN-FCMSCSP.

Recebido 3 Fevereiro 2006, recebido na forma final 19 Junho 2006. Aceito 17 Julho 2006.

Dr. Erick de Souza Barboza - Alameda Barros 66 / 213 - 01232-000 São Paulo SP - Brasil.



Fig 1. TC com contraste realizada em 26/12/1991. Não se observam sinais de neoplasia; há área de gliose frontal esquerda compatível com status pós-operatório, 11 anos após a intervenção cirúrgica.

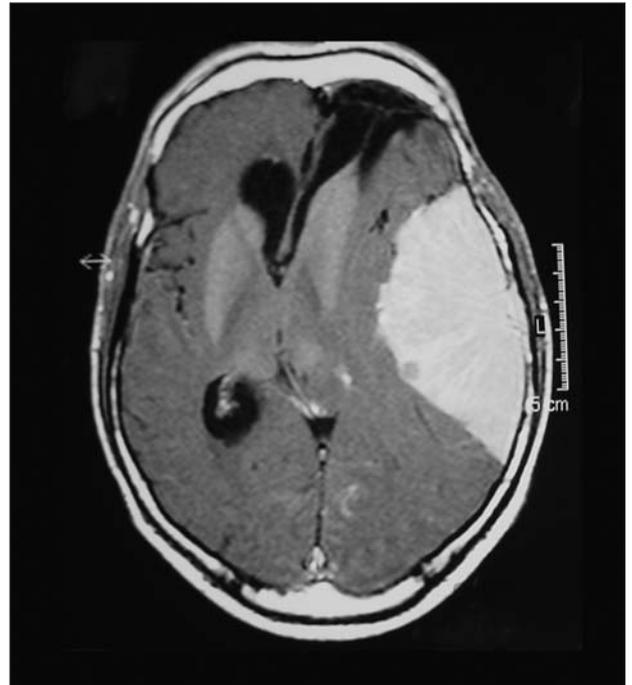


Fig 2. RM (T1 com contraste) mostrando lesão expansiva fronto-parieto-temporal, com realce homogêneo à infusão de contraste (gadolíneo).

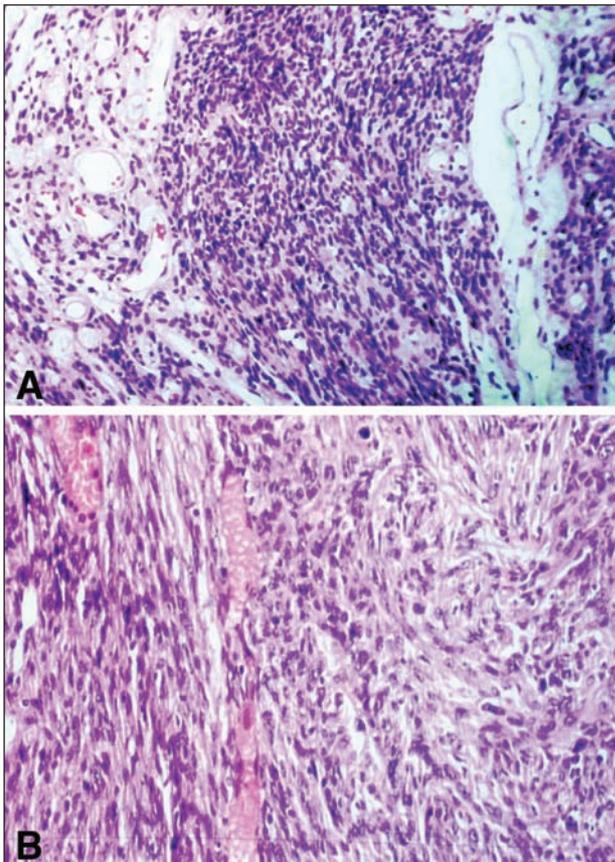


Fig 3. (A) Área hiper celular à direita. HE X100; (B) Hiper celularidade, polimorfismo celular e nuclear, mitoses. HE X200.

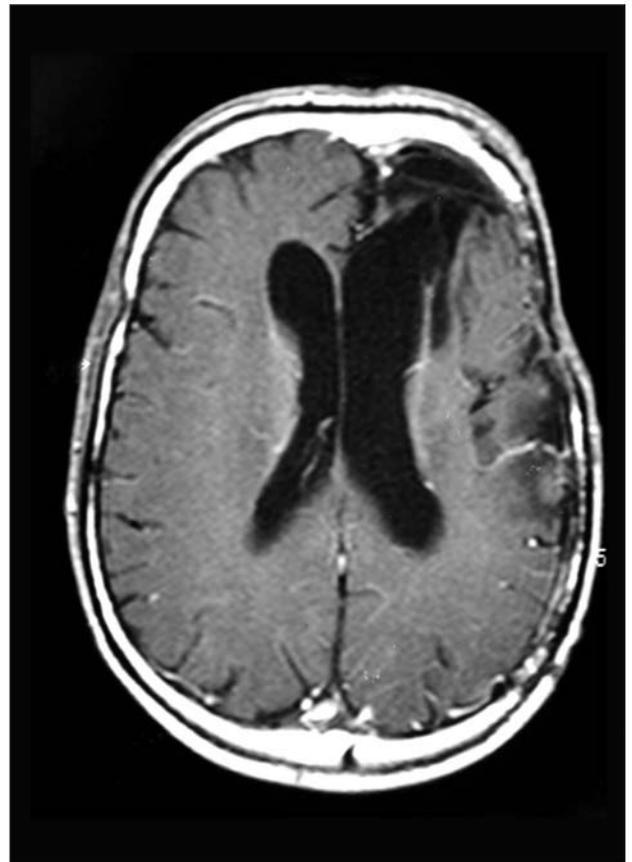


Fig 4. RM (T1 com contraste) realizada em 11/12/2002, com ausência de sinais de neoplasia.

dolíneo) e hiperintensa em T2 (Fig 2). Foi submetido a craniotomia e exérese microcirúrgica da neoplasia em 05/11/2001, com ressecção completa (Simpson I)⁵. O resultado do exame anátomo-patológico foi de meningioma atípico (Figs 3A-B).

No pós-operatório, manteve o distúrbio da linguagem, estando atualmente em acompanhamento ambulatorial. Os exames de neuroimagem pós-operatórios (TC e RM) confirmaram a exérese completa da neoplasia, sem evidências de recorrência ou de surgimento de outras lesões (Fig 4).

DISCUSSÃO

Neoplasias intracranianas podem se desenvolver como conseqüência de radioterapia, especialmente os meningiomas e os tumores gliais. Nestas condições, são considerados tumores secundários. De acordo com Russel e Rubinstein, citados por Dweik⁶, as células gliais e meníngeas são as mais vulneráveis à transformação neoplásica no SNC. São situações raras; porém, com o aumento da sobrevivência de pacientes com doenças neoplásicas encefálicas e o amplo uso da radioterapia, tendem ao aumento de sua freqüência^{7,8}.

O primeiro caso de meningioma induzido por radioterapia em altas doses foi descrito por Mann em 1953^{7,8}. Desde então, tumores intracranianos induzidos por radioterapia têm sido descritos na literatura e incluem meningiomas, sarcomas e gliomas^{7,9-12}. Meningioma é mais freqüente após baixas doses, enquanto os gliomas e sarcomas são mais comuns após altas doses¹². Estima-se que, dentre os tumores induzidos por radioterapia, os meningiomas são cinco vezes mais freqüentes que os sarcomas e gliomas^{8,13}.

Comumente, os meningiomas aparecem na quinta e sexta décadas de vida, mas os meningiomas induzidos por radioterapia ocorrem em pacientes mais jovens^{6,13}. O pico de incidência destes meningiomas é na terceira década de vida⁸.

As meninges das crianças parecem ser particularmente sensíveis aos efeitos da radiação, uma vez que grande parte desses meningiomas foi observada em pacientes submetidos a radioterapia na infância^{6,14}. A radiação ionizante provavelmente altera as bases do DNA, especificamente o braço longo do cromossomo 22, levando a mutações que afetam os oncogenes e genes supressores tumorais^{2,7,10}. Estudos genéticos mostram diferentes alterações em meningiomas esporádicos, como as mutações no NF2 e a deleção no cromossomo 22q. Estudos comparativos das anormalidades cromossômicas em meningiomas esporádicos e radioinduzidos revelam pequenas diferenças, que provavelmente não tenham papel importante

na gênese deste subtipo de tumor¹⁴⁻¹⁶. Foi demonstrado que glioblastomas e sarcomas induzidos por radioterapia possuem mutações do gene p53¹⁰. A radiação poderia também causar dano ao estroma e inflamação meníngea, determinando mutações nos processos regenerativos⁷.

A histopatologia dos meningiomas induzidos por radioterapia foi definida da seguinte maneira por Rubinstein: alta celularidade, núcleos pleomórficos e presença de vacúolos nucleares claros⁶. Os meningiomas atípicos são relativamente freqüentes entre os meningiomas induzidos por radioterapia^{8,10,13}. Relatam-se taxas de 76% classificados como benignos e 24% classificados como atípicos/anaplásicos¹³. Estes últimos são associados a maior taxa de recorrência, o que mostra tendência a um comportamento biológico mais agressivo¹³. Histologicamente, podem apresentar crescimento densamente celular laminar, nucléolos proeminentes, figuras de mitose, pleomorfismo excessivo e necrose, com tendência maior à recorrência⁸. Em meningiomas induzidos por radioterapia tem-se uma maior imunorreatividade para receptores de estrógenos e progesterona. Para serem considerados secundários, os meningiomas pós-radioterapia obedecem aos seguintes critérios: 1) devem localizar-se no leito irradiado; 2) não deve haver lesão prévia à radioterapia; 3) histologicamente, o tumor deve ser diferente do tumor primário; 4) intervalo razoável entre o surgimento do segundo tumor e a realização da radioterapia (geralmente acima de cinco anos); 5) ausência de condições que favoreçam o surgimento de meningiomas (facomatoses, xeroderma pigmentoso, imunodeficiência, retinoblastoma, síndrome do nevo de células basais)⁸.

Kandel e colaboradores classificaram os meningiomas induzidos por radioterapia em dois grupos: 1) pós-radioterapia em baixas doses (<10 Gy) e 2) pós-radioterapia em altas doses (>20 Gy)^{6,10}. Os primeiros geralmente ocorreram em pacientes submetidos a tratamento de tinea capitis do couro cabeludo e os últimos em pacientes tratados devido a neoplasias cerebrais primárias^{6,10}. Para outros autores, há ainda um terceiro grupo, formado por pacientes que receberam doses intermediárias de radiação^{6,18}.

O intervalo de tempo entre o surgimento do meningioma secundário e o tratamento radioterápico depende da dose de radiação recebida. Em pacientes que receberam baixas doses (<10 Gy) é, em média 35,2 anos e 18,7 anos naqueles que receberam altas doses (>20 Gy)⁷. Mack e Wilson observaram um período de latência de 27 anos para doses moderadas

(10-20 Gy)¹⁹. Estes diferentes períodos de latência sugerem que o maior dano ao cromossomo causado por doses maiores de radiação induz à perda mais rápida do mecanismo de controle celular e à expressão fenotípica neoplásica mais precoce⁷. As características clínicas e anátomo-patológicas dos meningiomas pós-radioterapia em altas doses são: 1) crianças são mais susceptíveis; 2) predominância no sexo feminino, diferentemente da predominância masculina nos meningiomas induzidos por radioterapia em baixas doses; 3) pico de incidência na terceira década de vida; 4) freqüentemente são tumores atípicos e que recidivam^{8,13}.

Para neoplasias cerebrais primárias, assim como induzidas por radioterapia, o tratamento mais eficiente ainda hoje, considerado padrão ouro, é a ressecção cirúrgica combinada à radioterapia¹⁰. No entanto, nos tumores induzidos por radioterapia, o tratamento convencional encontra-se comprometido devido às doses moderadamente altas recebidas previamente¹⁰. Nesses casos, existe a opção de se tratar através de irradiação localizada em baixas doses por meio da radiocirurgia²⁰⁻²³.

O tratamento de escolha nos casos de meningiomas induzidos por radioterapia é a ressecção completa da lesão, com taxa de recorrência nas grandes séries que varia de 38-50% em cinco anos^{24,25}. Devido à maior propensão desses tumores à recorrência, recomenda-se uma margem ampla de ressecção óssea e da dura-máter durante o procedimento cirúrgico (grau I da escala de Simpson)^{3,5}, podendo ser realizado tratamento complementar com radiocirurgia²⁰⁻²⁵. Recentemente, foram relatados bons resultados a longo prazo com o uso de hidroxiúria em meningiomas benignos irressecáveis e recorrentes, porém sua eficácia não é significativa para meningiomas malignos e atípicos^{4,25}. Os meningiomas benignos irressecáveis, os recorrentes, assim como os malignos e atípicos também podem ser tratados com o uso de interferon α -2B¹. Desta forma, obteve-se estabilização do tamanho do tumor ou até mesmo sua regressão¹. O risco de formação de neoplasias radioinduzidas após radiocirurgia é desconhecido, porém em pacientes que receberam radioterapia e radiocirurgia este risco pode aumentar²⁶.

REFERÊNCIAS

1. Kaba SE, Demonte F, Bruner JM, et al. The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2b. *Neurosurgery* 1997;40:271-275.
2. Pagni CA, Canavero S, Fiocchi F, Ponzio G. Chromosome 22 monosomy in a radiation-induced meningioma. *Ital J Neurol Sci* 1993;14:377-379.
3. Harrison MJ, Wolfe DE, Lau TS, Mitnick RJ, Sachdev VP. Radiation-induced meningiomas: experience at the Mount Sinai Hospital and review of the literature. *J Neurosurg* 1991;75:564-574.
4. 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;97:341-346.
5. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:22-39.
6. Dweik A, Maheut-Lourmiere J, Lioret E, Jan M. Radiation-induced meningioma. *Child's Nerv Syst* 1995;11:661-663.
7. Salvati M, Cervoni L, Puzilli F, Bristot R, Delfini R, Gagliardi FM. High-dose radiation-induced meningiomas. *Surg Neurol* 1997;47:435-442.
8. Salvati M, Cervoni L, Caruso R, Delfini R, Gagliardi FM. High-dose radiation-induced meningiomas in elderly. *Neurosurgery* 1996;19:81-83.
9. Deutsch M, Rosenstein M, Figura JH. Meningioma after radiotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol* 1999;22:361-363.
10. Pollak L, Walach N, Gur R, Schiffer J. Meningiomas after radiotherapy for tinea capitis: still no history. *Tumori* 1998;84:65-68.
11. Sadetzki S, Flint-Richter P, Ben-Tal T, Nass D. Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. *J Neurosurg* 2002;97:1078-1082.
12. Starshak RJ. Radiation-induced meningioma in children: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Radiol* 1996;26:537-541.
13. Strojanc P, Popovic M, Jereb B. Secondary intracranial meningiomas after high-dose cranial irradiation: report of five cases and review of the literature. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2000;48:65-73.
14. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet* 2004;363(9420):1535-1543.
15. Gosztanyi G, Slowik F, Pasztor E. Intracranial meningiomas developing at long intervals following low-dose X-ray irradiation of the head. *J Neurooncol* 2004;70:59-65.
16. De Tommasi A, Occhiogrosso M, De Tommasi C, Cimmino A, Sanguedolce F, Vailati G. Radiation-induced intracranial meningiomas: review of six operated cases. *Neurosurg Rev* 2005;28:104-114.
17. Alexander MJ, Desalles AAF, Tomiyasu U. Multiple radiation-induced intracranial lesions after treatment for pituitary adenoma. *J Neurosurg* 1998;88:111-115.
18. Mack EE, Wilson CB. Meningiomas induced by high-dose cranial irradiation. *J Neurosurg* 1993;79:28-31.
19. Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, et al. High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol* 2001;19:3547-3553.
20. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Long-term results of stereotactic gamma radiosurgery of meningiomas. *Surg Neurol* 2001;55:325-331.
21. Nishio S, Morioka T, Inamura T, et al. Radiation-induced brain tumours: potential late complications of radiation therapy for brain tumours. *Acta Neurochir* 1998;140:763-770.
22. Shafron DE, Friedman WA, Buatti JM, Bova FJ, Mendenhall WM. Linac radiosurgery for benign meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:321-327.
23. Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg Neurol* 1986;25:233-237.
24. Mahmood A, Caccamo DV, Tomecek FJ, et al. Atypical and malignant meningiomas: a clinicopathological review. *Neurosurgery* 1993;33:955-959.
25. Schrell UMH, Rittig MG, Anders M, et al. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas: II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. *J Neurosurg* 1997;86:840-844.
26. Mciver JI, Pollock BE. Radiation-induced tumor after stereotactic radiosurgery and whole brain radiotherapy: case report and literature review. *J Neurooncol* 2004;66:301-305.