

Expressão imunoistoquímica das proteínas Ciclina D1 e c-MYC em meningiomas intracranianos

Immunohistochemical expression of Cyclin D1 and c-MYC proteins in intracranial meningioma

Francisco Alves de Araujo-Júnior¹, Carmen Austrália Paredes Marcondes Ribas¹, Gustavo Rassier Isolan¹, Roberta Rehder¹, Anderson Matsubara¹, Luiz Alencar Biurrum Borba¹, Pedro Helo Dos Santos-Neto¹, Timoteo Abrantes de Lacerda Almeida²

RESUMO

Introdução: Meningioma intracraniano é o tumor mais frequente do sistema nervoso central e marcadores imunoistoquímicos são importantes para auxiliar na terapia alvo e prognóstico.

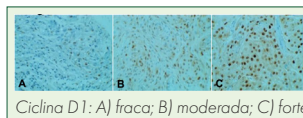
Objetivo: Avaliar a expressão dos marcadores ciclina D1 e c-MYC em meningiomas intracranianos e correlacioná-la com a agressividade e recorrência desses tumores.

Método: Estudo retrospectivo, observacional, transversal utilizando dados dos prontuários de pacientes com diagnóstico de meningioma intracraniano que foram internados e submetidos à ressecção cirúrgica. Os dados epidemiológicos, clínicos e radiológicos foram coletados e anotados. Foi realizada imunoistoquímica para os marcadores ciclina D1 e c-MYC em todas as amostras. Os dados referentes ao grau histológico dos tumores foram cruzados com o resultado obtido pela imunomarcagem.

Resultado: Foram incluídos 51 pacientes (72,5% mulheres e 27,5% homens) com média de 53,5 anos. Cefaleia foi o sintoma mais comum e tumores localizados na base do crânio representaram 53% dos casos. Meningiomas grau I foram detectados em 58,8%, grau II em 29,4% e grau III em 9,8%. Recidiva tumoral foi observada em 2 casos (3,9%) e pacientes livres de doença corresponderam a 49%. A média do tempo de seguimento foi de 798 dias (13-2267). A ciclina D1 foi identificada em 100% dos meningiomas e a intensidade de sua expressão foi fraca em 52,4% das lesões grau I, moderada em 50% dos tumores grau II e forte em 100% dos tumores grau III ($p < 0,001$). c-MYC foi identificado em 17,7% (4,7% grau I, 66,7% grau II e 100% grau III) e sua expressão foi fraca em 50% no grau II e moderada em 100% do grau III ($p < 0,001$). A presença dos marcadores não teve relação estatisticamente significativa com o desfecho dos pacientes.

Conclusão: A ciclina D1 apresentou expressão em todas as amostras de meningiomas e o marcador c-MYC em 18% dos casos. Quanto maior o grau histológico mais intensa foi a expressão dos marcadores. Não se evidenciou relação dos marcadores com a recorrência tumoral.

DESCRIPTORES: Meningioma. Ciclina D1. Proteínas proto-oncogênicas. c-MYC.



Ciclina D1: A) fraca; B) moderada; C) forte

Mensagem central

Meningioma intracraniano é o tumor mais frequente do sistema nervoso central e marcadores imunoistoquímicos são importantes para auxiliar na terapia alvo e prognóstico. Este estudo avalia a expressão dos marcadores ciclina D1 e c-MYC em meningiomas intracranianos, correlacionando-os com a agressividade e recorrência tumoral.

Perspectiva

A ciclina D1 apresentou expressão em todas as amostras de meningiomas e o marcador c-MYC em 18% dos casos, sendo que quanto maior tenha sido o grau histológico mais intensa era a expressão dos marcadores. Não se evidenciou relação dos marcadores com a recorrência tumoral.

ABSTRACT

Introduction: Intracranial meningioma is the most frequent tumor of the central nervous system and immunohistochemical markers are important to aid in targeted therapy and prognosis.

Objective: To evaluate the expression of cyclin D1 and c-MYC markers in intracranial meningiomas and to correlate it with the aggressiveness and recurrence of these tumors.

Method: Retrospective, observational, cross-sectional study using data from the medical records of patients diagnosed with intracranial meningioma who were hospitalized and underwent surgical resection. Epidemiological, clinical and radiological data were collected and recorded. Immunohistochemistry for cyclin D1 and c-MYC markers was performed on all samples. The data regarding the histological grade of the tumors were crossed with the result obtained by immunostaining.

Result: 51 patients were included (72.5% women and 27.5% men) with a mean age of 53.5 years. Headache was the most common symptom and tumors located at the base of the skull accounted for 53% of cases. Grade I meningiomas were detected in 58.8%, grade II in 29.4% and grade III in 9.8%. Tumor recurrence was observed in two cases (3.9%) and disease-free patients corresponded to 49%. The mean follow-up time was 798 days (13-2267). Cyclin D1 was identified in 100% of meningiomas and the intensity of its expression was weak in 52.4% of grade I lesions, moderate in 50% of grade II tumors and strong in 100% of grade III tumors ($p < 0.001$). c-MYC was identified in 17.7% (4.7% grade I, 66.7% grade II and 100% grade III) and its expression was weak in 50% in grade II and moderate in 100% in grade III ($p < 0.001$). The presence of markers had no statistically significant relationship with patient outcomes.

Conclusion: Cyclin D1 was expressed in all samples of meningiomas and the c-MYC was expressed in 18% of cases. The higher the histological grade, the more intense was the expression of the markers. There was no evidence of a relationship between the markers and tumor recurrence.

KEYWORDS: Meningioma. Cyclin D1. Proto-oncogene proteins. c-MYC.

¹Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil;

²Universidade de Miami, Flórida, Estados Unidos.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 17/07/2024 | Aceito em: 22/10/2024 | Correspondência: faraujojr@gmail.com | Editor Associado: Ronaldo Mafia Cuenca⁵

Como citar:

Franck CL, Lopes AB, Negri E, Zeve JLM, Torres QJM, Neukamp MB. Protocolo de insulínização para queimados: controle glicêmico e desfechos. BioSCIENCE. 2024;82:e0064

INTRODUÇÃO

Meningioma é o tumor intracraniano mais comum, correspondendo a 38,3% das neoplasias primárias do sistema nervoso central (SNC) e 54,5% das suas lesões benignas. Embora considerado o tumor cerebral primário mais incidente (8,81/100.000 habitantes) ele representa somente 1,5% das lesões malignas do SNC.¹ Caracteristicamente, a incidência aumenta com o avançar da idade, principalmente após os 45 anos, acometendo mais frequentemente mulheres.¹

A Organização Mundial de Saúde classifica os meningiomas em 3 graus histológicos: benigno (grau I), atípico (grau II) e anaplásico (grau III). Os meningiomas grau I e II são os mais comuns, representando 80,3% e 17,9%, respectivamente, e 1,6% consistem em grau III.¹ Uma vez que esse tumor apresenta crescimento lento, a detecção precoce pode ser um desafio pela ausência de sintomas clínicos relevantes no início da doença. Sintomas mais comuns são cefaleia, déficits neurológicos focais, convulsões, alterações de personalidade, confusão mental e alteração do nível de consciência.^{1,2} Muitas lesões são diagnosticadas de forma incidental, conhecidos como incidentalomas. O diagnóstico inicial é feito mediante tomografia de crânio, e a ressonância nuclear magnética é considerada padrão-ouro.³

Estudos imunoistoquímicos possibilitam complementar o exame anatomopatológico e direcionar condutas terapêuticas. Dentre os marcadores tumorais mais utilizados em meningiomas, incluem-se a vimentina, o antígeno da membrana epitelial (EMA), proteína S-100, antígeno carcinoembrionário (CEA), AE1/AE3, proteína ácida fibrilar glial, o receptor de progesterona e Ki-67. A expressão do EMA está presente em 90% dos meningiomas de grau I e em apenas 75% do grau III. A especificidade do RP é reduzida em meningiomas de alto grau e sua ausência sugere comportamento tumoral mais agressivo. O Ki-67, marcador nuclear de proliferação celular, demonstra maior atividade proliferativa no grau III, com expressão de 14,7% quando comparada com os graus I e II, 3,8% e 7,2%, respectivamente.

A ressecção cirúrgica é o tratamento padrão-ouro para os meningiomas.² Simpson⁴ classificou a ressecção tumoral em 5 graus e correlacionou com a recorrência dessas lesões. Conforme o grau de ressecção de Simpson vai avançando, verifica-se aumento de recorrência tumoral.⁴ Outro fator relevante para isso é o grau histológico da OMS, o qual determina que quanto maior a gradação tumoral maior o aumento da taxa de recidiva.

Marcadores imunoistoquímicos têm sido estudados em meningiomas para auxiliar no diagnóstico, tratamento e prognósticos.⁵ Dentre os preditores de agressividade e recorrência tumoral estão as proteínas ciclina D1 e c-MYC. Ambas têm relação direta com o ciclo celular, atuando principalmente durante a transição da G1/fase S – acelerando a fase G1. Fu et al.⁶ comprovaram que a expressão da ciclina D1 apresenta relação com progressão tumoral e risco aumentado de metástase. Milenković et al.⁷ mostraram relação da expressão da ciclina D1 com agressividade do meningioma; entretanto,

Lee et al.⁸ evidenciaram que ela pode estar presente nos meningiomas grau I e relacionada com recorrência tumoral.

A proteína c-MYC, codificada pelo oncogene C-MYC, é regulada por sinais externos, incluindo fatores de crescimento e componentes da matriz extracelular e por sinais internos como a maquinaria de ativação do ciclo celular. A superexpressão desse oncogene parece induzir a instabilidade cromossômica por meio da produção de radicais livres mitocondriais, podendo participar na supressão de fatores antiangiogênicos. A superexpressão c-MYC já foi identificada em tumores do SNC, incluindo os gliomas cerebrais e meduloblastoma.⁹ Entretanto, estudos correlacionando a expressão desta proteína em meningiomas são escassos.^{10,11}

O desenvolvimento de novos estudos sobre a expressão das proteínas ciclina D1 e c-MYC em meningiomas intracranianos poderá refletir em novas formas de seguimento e tratamento desses pacientes. O conhecimento mais detalhado do comportamento e recorrência tumoral tem o potencial de desenvolver terapias-alvo, minimizando os efeitos secundários do tratamento atual e otimizando qualidade de vida.

Os objetivos deste trabalho foram os de avaliar as expressões das proteínas ciclina D1 e c-MYC em meningiomas intracranianos e correlacioná-las com a agressividade e recorrência tumoral.

MÉTODO

A pesquisa foi fundamentada em preceitos éticos conforme a resolução No 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (parecer 4.023.742). A identidade dos participantes foi respeitada e o direito ao sigilo foi garantido. Trata-se de estudo retrospectivo, observacional e transversal realizado em hospital universitário, referência em atendimento à pacientes com doença neurocirúrgica em Curitiba, PR, Brasil.

Casuística e dados coletados

Foram selecionados pacientes diagnosticados com meningioma intracraniano e submetidos ao tratamento cirúrgico. A busca inicial foi realizada a partir dos dados anotados no arquivo de pacientes operados no serviço de neurocirurgia. Em seguida, procedia-se a coleta dos dados e a avaliação quanto aos critérios de elegibilidade e/ou exclusão.

Os critérios de inclusão foram idade maior que 18 anos e diagnóstico histológico confirmando meningioma. Dentre os de exclusão incluíram-se prontuário médico incompleto ou perda de seguimento ambulatorial no pós-operatório ou problemas técnicos para confecção da imunomarcagem.

A casuística inicial totalizou 54 pacientes. Três foram excluídos, 1 por prontuário incompleto e outros 2 não tinham amostra suficiente do bloco de parafina para realizar a imunoistoquímica. Portanto, foram incluídos 51 pacientes. Todos os operados foram submetidos a RNM e/ou TC de crânio no pós-operatório imediato e durante o acompanhamento ambulatorial seguindo o

intervalo de tempo orientado pela literatura.¹² Em seguida, realizou-se busca dos respectivos blocos de parafina, sendo selecionados somente aqueles com massa tumoral suficiente para imunoistoquímica com os marcadores ciclina D1 e c-MYC.

Variáveis estudadas

As informações foram coletadas dos prontuários e anotadas em tabela no programa Microsoft Excel. Os dados incluíram sexo, idade (no dia do procedimento cirúrgico), sinais e sintomas iniciais na admissão hospitalar, localização da lesão tumoral conforme RNM de crânio (convexidade, parassagital ou base do crânio, subclassificada em fossa anterior, fossa média e fossa posterior), grau de ressecção cirúrgica pela classificação de Simpson,⁴ classificação histológica do meningioma, conforme proposto pela OMS.

O tempo de seguimento foi calculado em dias a partir da diferença entre a data do procedimento cirúrgico e a da última avaliação médica anotada no prontuário. Para análise do seguimento os casos foram classificados em residual (ressecção tumoral incompleta – classificação de Simpson diferente de grau I), recidiva (recorrência tumoral após ressecção completa da lesão ou aumento da lesão residual) e sem doença (ressecção completa e ausência de recorrência tumoral, grau I). Considerou-se como tempo de sobrevida livre de doença o intervalo em dias, entre a data do procedimento e o fim do seguimento (naqueles sem recidiva) ou até a data do diagnóstico de nova lesão expansiva sugestiva de meningioma, baseada em RNM de crânio. Os que morreram foram mantidos na contagem geral de follow-up e a causa do óbito também foi registrada. O término do seguimento dos casos foi em março de 2020.

Análise dos marcadores tumorais

Os marcadores tumorais foram analisados seguindo a técnica do tissue microarray (TMA) e, em seguida, submetidos a realização de estudos imunoistoquímicos e confecção dos blocos multiamostrais. Utilizou-se aparelho manual para confecção dos blocos multiamostrais da marca Tissue Tek Quick-Array que continham pinças acopladas com diâmetros entre 1-3 mm, responsáveis pela extração da área desejada. A pinça utilizada foi de 2 mm. A técnica completa para a montagem dos blocos multiamostrais seguiu os padrões habituais para o método.

A imunoistoquímica foi realizada no instrumento Ventana Bench Mark Ultra TM com processamento 3 em 1 integrado e seguiu-se o método usual de sua confecção (Tabela 1).

TABELA 1 — Descrição dos anticorpos primários com seus fabricantes e diluições

Biomarcador	Anticorpo primário	Fabricante	Diluição
Ciclina D1	clone SP4-R	Ventana	Pré-diluído
c-MYC	clone Y69	Ventana	Pré-diluído

As lâminas foram analisadas por 2 patologistas diferentes em tempos diferentes utilizando-se microscópio Olympus CX31. A imunomarcação foi positiva quando

da presença do biomarcador no núcleo celular, e negativa quando não era ele visualizado na distribuição celular. A intensidade da expressão no núcleo celular foi subclassificada em 3 escores (+/3+, ++/3+ e +++/3+). Para correta interpretação, os casos foram comparados ao controle externo (linfoma das células do manto para ciclina D1 e linfoma de Burkitt para c-MYC), que apresentaram reação de forte intensidade (+++/3+). Os casos que se assemelharam ao controle externo em intensidade foram classificados como +++/3+; aqueles com reação fraca, mas detectável +/3+; e aqueles com reação de intensidade intermediária como ++/3+.

Análise estatística

Inicialmente procedeu-se a análise descritiva dos dados com estimativa de frequência simples e relativa das variáveis em separado e segundo a expressão dos marcadores. Em seguida, as diferenças entre as proporções de expressão dos marcadores foram verificadas com o qui-quadrado. Os testes foram considerados significativos quando $p < 0,05$ e as análises foram realizadas no SPSS 21.0 (IBM, 2012).

RESULTADO

Análise descritiva das variáveis

Dos 51 pacientes 37 eram mulheres (72,5%) e 14 homens (27,5%) dando proporção de 2,6/1. A média de idade foi de 53,5 anos (19-84). Dentre os sintomáticos, 52,9% apresentaram 1 sintoma relacionado à doença. A apresentação de 2, 3 e 4 sintomas foram relatados por 31,4%, 7,8% e 5,9%, respectivamente. Um estava assintomático (2%) ao diagnóstico. Cefaleia foi o sintoma mais frequente e presente em 74,5%.

A semiologia clínica apresentou-se normal em 41,2% dos casos. Déficit motor em membros superiores ou inferiores estava presente em 25,5% e alterações em pares cranianos em 33,3%. Outros sinais clínicos apresentados incluíram alterações sensitivas apendiculares (7,8%) e proptose (1,9%).

Em relação à localização das lesões pela RNM do crânio, verificou-se que 53% dos meningiomas localizavam-se na base do crânio, 33,3% na convexidade e 13,7% na região parassagital.

De acordo com a classificação Simpson de ressecção cirúrgica, 58,8% dos pacientes foram submetidos à ressecção completa (Simpson I) e 29,4% ressecção completa seguida de coagulação dural (Simpson II). A descompressão simples com ou sem biópsia (Simpson V) não foi identificada na casuística (Figura 1).

Quanto ao grau histológico 82,3% foram classificados em grau I; os em grau II e grau III representaram 11,8% e 5,9%, respectivamente (Tabela 2).

A média do tempo de seguimento foi de 798 dias (13-2267) e a do tempo sobrevida livre de doença de 816 dias. Vinte e cinco pacientes (49%) ficaram livres da doença; recidiva tumoral foi observada em 2 (3,9%) e lesão residual em 12 (23,5%). Doze (23,5%) morreram. As causas do óbito incluíram sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, hemorragia digestiva alta e acidente vascular encefálico hemorrágico.

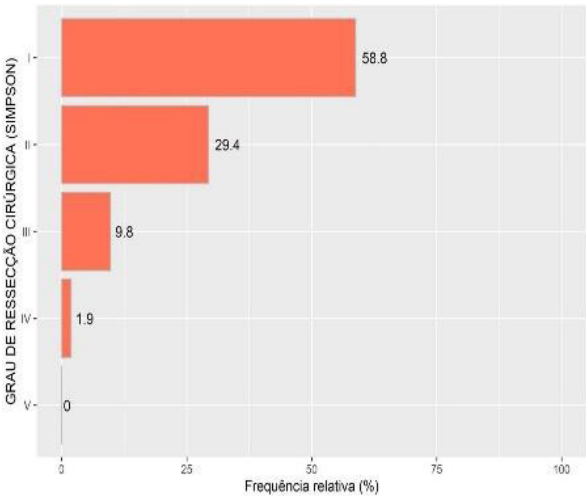


FIGURA 1 — Ressecção cirúrgica dos meningiomas

TABELA 2 — Classificação histopatológica dos meningiomas

Grau (OMS)	Tipo histológico	n	%
Grau I n=42 (82,3%)	Meningotelial	31	60,78
	Fibroso	1	1,96
	Transicional	4	7,84
	Psamomatoso	3	5,88
Grau II n=6 (11,8%)	Secretório	1	1,96
	Angiomatoso	1	1,96
	Metaplásico	1	1,96
	Atípico	5	9,80
Grau III n=3 (5,9%)	Cordoide	1	1,96
	Anaplásico	2	3,92
	Rabdoide	1	1,96

Análise dos marcadores

A ciclina D1 foi encontrada em todos meningiomas, enquanto o c-MYC somente em 17,7% dos casos (Tabela 3, Figuras 2 e 3).

TABELA 3 — Expressões da ciclina D1 e c-MYC nos meningiomas

Marcador	Expressão	n	%
Ciclina D1	Negativo	0	0,0
	Fraca	23	45,1
	Moderado	20	39,2
	Forte	8	15,7
c-MYC	Negativo	42	82,3
	Fraca	4	7,8
	Moderado	5	9,8
	Forte	0	0,0

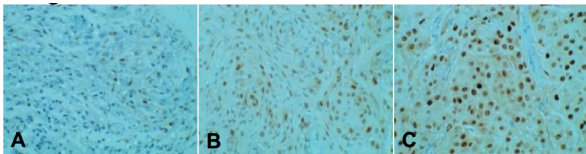


FIGURA 2 — Fotomicrografia de meningioma intracraniano com expressão ciclina D1: A) fraca; B) moderada; C) forte para o marcador (aumento de 400x)

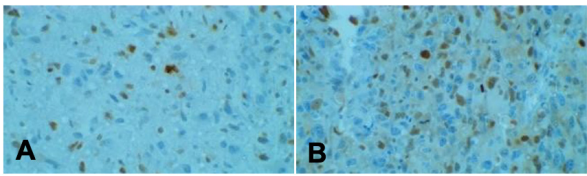


FIGURA 3 — Fotomicrografia de meningioma intracraniano com expressão c-MYC: A) fraca; B) moderada (aumento de 400x)

Análise da ciclina D1

Ela apresentou-se positiva em todos os casos. A caracterização do respectivo marcador baseou-se conforme a intensidade da expressão em fraco, moderado e forte. Houve associação estatisticamente significativa entre a expressão da ciclina D1 e o grau histológico do tumor ($p < 0,001$). A expressão fraca foi mais evidente nos meningiomas grau I e a forte em 100% do grau III (Tabela 4).

TABELA 4 — Expressão da ciclina D1 de acordo com o grau histológico dos meningiomas

Grau (OMS)		Fraco			Moderado			Forte			p-valor
		n	% col	% lin	n	% col	% lin	n	% col	% lin	
		I	22	95,7	52,4	17	85	40,5	3	37,5	7,1
II		1	4,3	16,7	3	15	50	2	25	33,3	<0,001
	III	0	0	0	0	0	0	3	37,5	100	

% col=percentual encontrado na coluna; % lin=percentual encontrado na linha.

O desfecho clínico não demonstrou correlação com a expressão da ciclina D1 ($p > 0,001$, Tabela 5)

TABELA 5 — Expressão da ciclina D1 de acordo com o desfecho

Desfecho		Fraco		Moderado		Forte		p-valor
		n	% col	n	% col	n	% col	
		Óbito	7	30,4	3	15	2	25
Recidiva		0	0	1	5	1	12,5	0,631
	Residual	6	26,1	5	25	1	12,5	
	Sem doença	10	43,5	11	55	4	50	

% col=percentual encontrado na coluna

Análise do marcador c-MYC

A análise do c-MYC foi feita pela sua expressão nos meningiomas e intensidade da expressão do marcador. Houve associação estatisticamente significativa entre a expressão dele e grau histológico dos meningiomas ($p < 0,001$). Esse marcador foi negativo em praticamente todos os meningiomas grau I (95,2%) e positivo em todos do grau III (Tabela 6).

TABELA 6 — Expressão do c-MYC de acordo com o grau histológico

Grau (OMS)		Negativo			Positivo			p-valor
		n	% col	% lin	n	% col	% lin	
		I	40	95,2	95,3	2	22,2	4,7
II		2	4,8	33,3	4	44,4	66,7	<0,001
	III	0	0	0	3	33,3	100	

% col = percentual encontrado na coluna; % lin = percentual encontrado na linha

Houve associação estatisticamente significativa entre a intensidade da expressão do c-MYC e grau histológico dos meningiomas ($p < 0,001$, Tabela 7). Não foi identificada expressão de forte intensidade. A expressão foi moderada em todos os meningiomas grau III e fraca em 50% nos graus II. A expressão foi negativa na maioria dos tumores grau I.

TABELA 7 — Intensidade da expressão do c-MYC de acordo com o grau histológico

	Fraco			Moderado			Forte			p-valor
	n	% col	% lin	n	% col	% lin	n	% col	% lin	
I	40	95,2	95,2	1	25	2,4	1	20	2,4	<0,001
II	2	4,8	33,3	3	75	50	1	20	16,7	
III	0	0	0	0	0	0	3	60	100	

% col = percentual encontrado na coluna; % lin = percentual encontrado na linha

O desfecho clínico dos pacientes em estudo não demonstrou correlação com a expressão do marcador c-MYC (p 0,001, Tabela 8).

TABELA 8 — Expressão do c-MYC de acordo com o desfecho

		Negativo		Fraco		Moderado		p-valor
		n	% col	n	% col	n	% col	
Desfecho	Óbito	9	21,4	2	50	1	20	0,459
	Recidiva	1	2,4	0	0	1	20	
	Residual	10	23,8	1	25	1	20	
	Sem doença	22	52,4	1	25	2	40	

% col=percentual encontrado na coluna

DISCUSSÃO

Os meningiomas são os tumores mais prevalentes do SNC com incidência aproximada de 9 :100.000 habitantes. A maioria acomete as meninges do espaço intracraniano (80,6%). Segundo dados norte-americanos, aproximadamente, 35.000 novos casos são estimados para 2021.¹³

No presente estudo verificou-se incidência maior de meningiomas intracranianos em mulheres em relação aos homens (2:1) em conformidade com a literatura.^{13,14} Em concordância com outros trabalhos, a média da idade foi de 53 anos.¹³⁻¹⁶

Por se tratar de tumor de crescimento lento, os sintomas podem ser insidiosos e, em alguns casos, os pacientes podem ser assintomáticos no momento do diagnóstico. Na casuística avaliada, 1 paciente estava assintomático, considerado diagnóstico incidental. Casos assim podem representar 2,3%. No estudo de Zouaoui et al.¹⁷ o diagnóstico de meningioma em pacientes assintomáticos foi de 9%.

A maioria teve queixa de cefaleia e tontura Zouaoui et al.¹⁷ também relataram cefaleia como sendo o sintoma mais comum na população estudada (33,3%); Behbahani et al.¹⁵ observaram a tontura em 18% dos pacientes; Wu et al.¹⁶ e Englot et al.¹⁸ também relatam a convulsão como sendo um dos sintomas e a correlacionaram aos tumores localizados na convexidade devido à presença de edema cerebral vasogênico.

As alterações em pares cranianos e déficit motor foram os achados mais comuns do exame físico neurológico, correspondendo a 33,3% e 25,5%, respectivamente. Tais alterações são mais frequentes em lesões da base do crânio¹⁶ principalmente por comprometimento do tronco encefálico.

Dentre as localizações dos meningiomas observou-se que a maioria estava localizada na base do crânio (53%). Behbahani et al.¹⁵ e Milenkovic et al.⁷ também observaram maior frequência de meningiomas nessa localização.

O grau de ressecção cirúrgica está diretamente relacionado à possibilidade de recidiva da lesão.⁴ Na casuística, a maioria dos pacientes foi submetida à ressecção completa da lesão e de sua implantação dural – Simpson grau I.

Quanto ao grau histológico da OMS a maioria dos tumores encontrados foram do grau I, seguidos por grau II e, em menor frequência, grau III.^{13,17}

A maioria permaneceu livres da doença durante o acompanhamento pós-operatório com média 816 dias, o que concorda com os achados publicados entre 75% a 80% em 5 anos.¹⁹ Somente 2 casos apresentaram recidiva e ambos foram submetidos à ressecção Simpson grau I, um deles com tipo histológico transicional (grau I) e o outro atípico (grau II). Vários são os fatores de risco que influenciam a recidiva tumoral, dentre eles o grau histológico, a expressão de receptores de progesterona, alterações genéticas, envolvimento ósseo e invasão da pia-máter. Provavelmente a recidiva tumoral foi pequena porque a grande maioria tinha tumores grau I e foram submetidos à ressecção ampla (Simpson grau I ou II).

O óbito apresentou frequência relativa de 23,5%. A sepse foi responsável por 50%. Isso se deve provavelmente à idade dos pacientes, pois a grande maioria era idosa ou então devido ao comprometimento de nervos cranianos baixos promovendo maior chance de broncoaspiração e infecção das vias aéreas, uma vez que 1 deles era jovem (25 anos) e tinha meningioma da fossa posterior. Woehrer et al.¹⁹ fizeram estudo avaliando causas de óbito em pacientes com tumor cerebral não maligno e observou que 11,3% com meningioma grau I e 23% grau II morreram, e as principais causas foram decorrentes de outros tipos de câncer e infecção, o que corrobora para os dados aqui encontrados.

Imunoistoquímica é método difundido na comunidade científica que auxilia no diagnóstico em oncologia. Essa técnica permite correlacionar a doença ao prognóstico pela identificação de enzimas, antígenos tumor-específicos, oncogenes, genes supressores de tumor e marcadores de proliferação celular. Nos meningiomas, os marcadores tumorais mais utilizados são a vimentina, o EMA, a proteína S-100, CEA, AE1/AE3, GFAP, CD34, o receptor de progesterona e Ki-67.⁵ Este último é o difundido como sendo marcador que auxilia definir a gravidade da lesão e também o prognóstico.²⁰

A ciclina D1 e c-MYC são proteínas que estão envolvidas diretamente no ciclo celular, promovendo a progressão celular da fase G1 para fase S e estão relacionadas com a carcinogênese em diversos tipos de tumores, incluindo os tumores cerebrais.⁶ Zeybek et al.²¹ estudaram a presença do gene codificador da ciclina D1 (CCND1) em gliomas e meningiomas e foi observado que há relação desse gene com a causa desses tumores. A superexpressão do marcador c-MYC também foi identificada em tumores do SNC, incluindo os gliomas cerebrais e meduloblastoma.^{9,14} A pesquisa do gene c-MYC em meningiomas já foi objetivo de 5 estudos.^{10,11,22-24} e destes, 4 comprovaram a presença do gene nos meningiomas. O de Helseth et al.²² foi

o primeiro e o único onde todas as 11 amostras de meningiomas não apresentaram o gene c-MYC.

O estudo desses marcadores nos meningiomas ainda são escassos e a população estudada é bastante heterogênea pois nem sempre avaliam os meningiomas em todos os graus histológicos. Avaliou-se, neste estudo, a expressão desses marcadores nos diferentes graus histológicos de meningioma. Ambos são identificados no núcleo celular e a intensidade da sua expressão foi caracterizada em fraca (+/3+), moderada (++/3+) e forte (+++/3+).

A ciclina D1 apresentou expressão positiva aqui em todas as amostras sendo que em tumores grau I e II a expressão foi predominante fraca e moderada, respectivamente. A intensidade da expressão nos meningiomas grau III foi forte em todos os casos. Tais achados concordam com a pesquisa de Milenkovic et al.⁷ que encontraram a ciclina D1 em 100% dos meningiomas e observaram a que a expressão do marcador foi mais intensa nos meningiomas grau II e III quando comparadas com os tumores grau I. Jiang et al.²⁵ também relataram que a expressão do marcador ciclina D1 é significativamente maior nos meningiomas grau II e III quando comparados com o grau I; entretanto, esses autores não divulgaram o percentual dos tumores onde a proteína foi identificada.

Outros 2 estudos avaliaram a presença da ciclina D1 em todos os graus de meningioma. Alama et al.²⁶ e Lee et al.⁸ identificaram a ciclina D1 em 81% e 97% dos meningiomas grau I, respectivamente, e em 100% dos graus II e III. El-Gewely et al.²⁷ avaliaram a presença da ciclina D1 somente em meningiomas graus I e II e também encontraram esse marcador em 100% dos casos, semelhante a esta pesquisa. Maxwell, Galanopoulos e Antoniadis²⁸ encontraram o marcador em 53% da sua casuística que envolveu somente meningiomas grau I. Gauchotte et al.²⁹ observaram a positividade da ciclina D1 em 59% dos meningiomas (50% dos tumores grau I e 70% dos tumores grau II) e concluíram que o marcador não parece útil na avaliação diagnóstica e prognóstica dos meningiomas.

Não houve associação entre a expressão do marcador ciclina D1 o desfecho dos pacientes conforme demonstrado por diversos autores.²⁵ Portanto, analisando a expressão do marcador ciclina D1 nos meningiomas, pode-se afirmar que quanto maior o grau tumoral maior a intensidade da expressão da ciclina D1. Dessa forma, tal marcador é candidato no diagnóstico imunoistoquímico de meningioma e, principalmente, para auxiliar na confirmação do grau histológico.

O c-MYC foi negativo na maioria das amostras, sendo positivo somente em 17,7% dos casos. Nos meningiomas grau I, a sua presença foi identificada em apenas 2 amostras (4,7%), nos tumores grau II em 66,7% e em 100% nos tumores grau III.

Detta et al.¹⁰ encontraram o gene c-MYC em 100% da sua casuística (n = 19) que envolvia meningiomas de todos os graus histológicos. Ng e Chen²⁴ estudaram 51 amostras de meningiomas e encontraram o c-MYC em 19% dos casos. Ongaratti et al.¹⁴ analisaram 60

amostras de meningiomas e o marcador c-MYC foi identificado em 38%. Entretanto, Shivapathasundram et al.³⁰ o identificaram em todos os 11 casos de meningiomas grau I de seu estudo. Nagashima et al.³¹ também obtiveram resultado semelhante ao deste trabalho, pois o c-MYC foi negativo em todos os meningiomas grau I e positivo em 100% dos tumores grau II e III, sugerindo que esse marcador tem relação com a malignidade dos meningiomas. Tao et al.³² chegaram à conclusão semelhante pois encontraram o marcador c-MYC em 95% dos meningiomas grau III. Durant et al.³³ avaliaram 26 amostras de meningiomas e encontraram o marcador c-MYC em 27% dos tumores grau I, 50% dos tumores grau II e 100% dos tumores grau III.

Quando foi correlacionado a intensidade da expressão do marcador e o tipo histológico, observou-se que meningiomas grau II apresentaram intensidade fraca para o c-MYC em 50% dos casos; entretanto, somente 16% apresentou expressão moderada. Todos os meningiomas grau III tiveram intensidade de expressão moderada para o c-MYC. Nenhuma amostra apresentou forte intensidade para esse marcador.

Durant et al.³³ observaram expressão de forte intensidade somente em 2 casos, um de meningioma grau II e em outro grau III. Detta et al.¹⁰ encontraram a expressão de forte intensidade do marcador em 72% de sua casuística. Ongaratti et al.¹⁴ consideraram que a expressão do c-MYC foi de forte intensidade em 26% dos casos e significativamente maior nos graus II e III quando comparado com o grau I.

A análise do c-MYC em meningiomas demonstra que sua expressão pode correlacionar-se com o grau histológico desses tumores, uma vez que sua expressão em moderada intensidade é altamente favorável à meningiomas grau III da OMS. Não houve associação entre a expressão do c-MYC e o desfecho dos destes pacientes, concordando com a literatura.¹⁴

Baseado nos dados encontrados nesta pesquisa, os marcadores ciclina D1 e c-MYC auxiliam no diagnóstico imunoistoquímico de meningioma. Pode-se sugerir que a gênese desses tumores e também a sua progressão estão relacionados com a aceleração do ciclo celular, mais precisamente na transição da fase G1 para S. Tal conhecimento poderá auxiliar no estudo e desenvolvimento de quimioterápicos com alvo específico, principalmente para tratamento de lesões grau II ou III que são as que apresentam maior chance de recidiva. O desenvolvimento de novos estudos envolvendo outras proteínas ou genes que estão relacionados com o ciclo celular são importantes para elucidar a gênese e a progressão tumoral.

CONCLUSÃO

A proteína ciclina D1 apresentou expressão em todas as amostras de meningiomas e o marcador c-MYC expressou-se em 18% dos casos. Quanto maior o grau histológico do tumor, ou seja, mais agressivo, mais intensa é a expressão desses marcadores, mas eles não apresentaram correlação com a recorrência dos meningiomas.

Contribuição dos autores:

Conceitualização: Francisco Alves de Araújo Júnior
Curadoria de dados: Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas
Análise formal: Roberto Rehder
Metodologia: Anderson Matsubara
Administração do projeto: Luiz Alencar Biurum Borba
Investigação: Pedro Heio dos Santos Neto
Redação – preparação do rascunho original: Todos os autores
Redação – revisão e edição: Todos os autores

REFERÊNCIAS

- Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. *Future Oncol*. 2018;14(21):2161-77. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1429920>.
- Wang N, Osswald M. Meningiomas: Overview and New Directions in Therapy. *Semin Neurol*. 2018;38(1):112-20. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636502>
- Nowosielski M, Galldiks N, Iglseider S, Kickingereder P, Deimling AV, Bendszus M, et al. Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro Oncol*. 2017;19(12):1588-98. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now101>
- Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20(1):22-39. <https://doi.org/10.1136%2Fjnnp.20.1.22>
- Al-Rashed M, Foshay K, Abedalthagafi M. Recent advances in meningioma immunogenetics. *Front Oncol*. 2020;9:1472. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01472>
- Fu M, Wang C, Li Z, Sakamaki T, Pestell RG. Minireview: Cyclin D1: Normal and abnormal functions. *Endocrinology*. 2004;145(12):5439-47. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0959>
- Milenković S, Marinković T, Jovanović MB, Djurić S, Berisavac II, Berisavac I. Cyclin D1 immunoreactivity in meningiomas. *Cell Mol Neurobiol*. 2008;28(6):907-13. <https://doi.org/10.1007/s10571-008-9278-x>
- Lee SH, Lee YS, Hong YG, Kang CS. Significance of COX-2 and VEGF expression in histopathologic grading and invasiveness of meningiomas. *Apmis*. 2013;122(1):16-24. <https://doi.org/10.1111/apm.12079>
- Trop-Steinberg S, Azar Y. Is Myc an important biomarker? Myc expression in immune disorders and cancer. *Am J Med Sci*. 2018;355(1):67-75. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.06.007>
- Detta A, Kenny BG, Smith C, Logan A, Hitchcock E. Correlation of proto-oncogene expression and proliferation in meningiomas experimental study. *Neurosurgery*. 1993;33(6):1065-74. <https://doi.org/10.1227/00006123-199312000-00015>
- Kazumoto K, Tamura M, Hoshino H, Yuasa Y. Enhanced expression of the sis and c-myc oncogenes in human meningiomas. *J Neurosurg*. 1990;72:786-91. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.72.5.0786>
- Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):e383-91. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30321-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30321-7)
- Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol*. 2020;22(12 Suppl 2):iv1-iv96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>
- Ongaratti BR, Silva CBO, Trott G, Haag T, Leães CGS, Ferreira NP, et al. Expression of merlin, NDRG2, ERBB2, and c-MYC in meningiomas: relationship with tumor grade and recurrence. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(4):e5125. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20155125>
- Behbahani M, Skeie GO, Eide GE, Hausken A, Lund-Johansen M, Skeie BS. A prospective study of the natural history of incidental meningioma—Hold your horses! *Neurooncol Pract*. 2019;6(6):438-50. <https://doi.org/10.1093/nop/npz011>
- Wu A, Garcia MA, Magill ST, Chen W, Vasudevan HN, Perry A, et al. Presenting symptoms and prognostic factors for symptomatic outcomes following resection of meningioma. *World Neurosurg*. 2018;111:e149-59. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.12.012>
- Zouaoui S, Darlix A, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Bauchet F, Bessaoud F, et al. Descriptive epidemiology of 13,038 newly diagnosed and histologically confirmed meningiomas in France: 2006–2010. *Neurochirurgie*. 2018;64(1):15-21. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2014.11.013>
- Englot DJ, Magill ST, Han SJ, Chang EF, Berger MS, McDermott MW. Seizures in supratentorial meningioma: A systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2016;124(6):1552-61. <https://doi.org/10.3171/2015.4.jns.142742>
- Woehrer A, Hackl M, Waldhör T, Weis S, Pichler J, Olschowski A, et al. Relative survival of patients with non-malignant central nervous system tumours: A descriptive study by the Austrian Brain Tumour Registry. *Br J Cancer*. 2014;110(2):286-96. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.714>
- Kim D, Niemierko A, Hwang WL, Stemmer-Rachamimov AO, Curry WT, Barker FG, et al. Histopathological prognostic factors of recurrence following definitive therapy for atypical and malignant meningiomas. *J Neurosurg*. 2018;128(4):1123-32. <https://doi.org/10.3171/2016.11.jns.16913>
- Zeybek U, Yaylim I, Ozkan NE, Korkmaz G, Turan S, Kafadar D, et al. Cyclin D1 gene G870A variants and primary brain tumors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(7):4101-6. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.7.4101>
- Helseth E, Unsgaard G, Dalen A, Fure H, Skandsen T, Odegaard A, et al. Amplification of the epidermal growth factor receptor gene in biopsy specimens from human intracranial tumours. *Br J Neurosurg*. 1988;2(2):217-25. <https://doi.org/10.3109/02688698808992672>
- Kim JH, Lee H, Cho KJ, Jang JJ, Hong SI, Lee JH. Enhanced expression of the c-myc protooncogene in human intracranial meningiomas. *J Korean Med Sci*. 1993;8(1):68-72. <https://doi.org/10.3346/jkms.1993.8.1.68>
- Ng HK, Chen L. Apoptosis is associated with atypical or malignant change in meningiomas: An in situ labelling and immunohistochemical study. *Histopathology*. 1998;33(1):64-70. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.1998.00440.x>
- Jiang J, Song Y, Liu N, Lin C, Zhao S, Sun Y, et al. SPARC and Vav3 expression in meningioma: Factors related to prognosis. *Can J Neurol Sci*. 2013;40(6):814-8. <https://doi.org/10.1017/s0317167100015948>
- Alama A, Barbieri F, Spaziante R, Bruzzo C, Dadati P, Docaratto A, et al. Significance of cyclin D1 expression in meningiomas: A preliminary study. *J Clin Neurosci*. 2007;14(4):355-8. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2006.04.001>
- El-Gewely MR, Andreassen M, Walquist M, Ursvik A, Knutsen E, Nystad M, et al. Differentially expressed microRNAs in meningiomas grades I and II suggest shared biomarkers with malignant tumors. *Cancers*. 2016;8(3):31. <https://doi.org/10.3390/cancers8030031>
- Maxwell M, Galanopoulos T, Antoniadou HN. Expression of cyclin D1 proto-oncogene mRNA in primary meningiomas may contribute to tumorigenesis. *Int J Oncol*. 1996;9(6):1213-7. <https://doi.org/10.3892/ijo.9.6.1213>
- Gauchotte G, Vigouroux C, Rech F, Battaglia-Hsu SF, Soudant M, Pinelli C, et al. Expression of minichromosome maintenance MCM6 protein in meningiomas is strongly correlated with histologic grade and clinical outcome. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(2):283-91. <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e318235ee03>
- Shivapathasundaram G, Wickremesekera AC, Brasch HD, Marsh R, Tan ST, Itinteang T. Expression of embryonic stem cell markers on the microvessels of WHO grade I meningioma. *Front Surg*. 2018;5:65. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2018.00065>
- Nagashima G, Asai J, Suzuki R, Fujimoto T. Different distribution of c-myc and MIB-1 positive cells in malignant meningiomas with reference to TGFs, PDGF, and PgR expression. *Brain Tumor Pathol*. 2001;18(1):1-5. <https://doi.org/10.1007/bf02478918>
- Tao Y, Wei Q, Xu Z, Bai Z, Li Y, Luo C, et al. Holistic and network analysis of meningioma pathogenesis and malignancy. *Biofactors*. 2006;28(3-4):203-19. <https://doi.org/10.1002/biof.5520280307>
- Durand A, Champier J, Juvet A, Labrousse F, Honnorat J, Guyotat J, et al. Expression of c-Myc, neurofibromatosis type 2, somatostatin receptor 2 and erb-B2 in human meningiomas: relation to grades or histotypes. *Clin Neuropathol*. 2008;27(9):334-45. <https://doi.org/10.5414/npp27334>