

# TRATAMENTO ENDÓCRINO DOS MENINGIOMAS

## UMA REVISÃO

LUIZ AUGUSTO CASULARI ROXO DA MOTTA\*, LUCILIA DOMINGUES CASULARI DA MOTTA\*\*

**RESUMO** - Os meningiomas são tumores benignos do sistema nervoso central. Apresentam altas taxas de recidiva e muitas vezes são considerados inoperáveis, como quando se localizam em local de difícil acesso cirúrgico ou quando englobam estruturas nobres do cérebro. Existem evidências clínicas, epidemiológicas, bioquímicas e de experimentos "in vitro" de que seu crescimento sofre influência do meio hormonal esteróide. Vários ensaios terapêuticos têm explorado estas características do meningioma através do uso de substâncias que interferem na ação destes esteróides: RU486 (antiprogestínico e antiglicocorticóide), acetato de medroxiprogesterona (antiprogestínico), gestrinona (antiestrogênico e antiprogestínico), tamoxifen (antiestrogênico) e buserelin (superagonista do LHRH), além do octreotida (análogo da somatostatina) e a bromocriptina (agonista dopaminérgico). Outros medicamentos possuem potencial para o tratamento dos meningiomas: aminoglutetimina, suramin e trapidil. Nesta revisão, analisamos a literatura sobre esses aspectos.

**PALAVRAS-CHAVE:** meningioma, tratamento, fator de crescimento, RU486, receptores esteróides.

### Endocrine treatment of meningiomas: a review

**SUMMARY** - Meningiomas are benign tumors of central nervous system. They have high rates of relapse and sometimes are not amenable to total removal mainly when involve vital structures. Clinical, epidemiological, biochemical and "in vitro" experiment show evidence that meningioma growth is influenced by steroid hormonal medium. Several clinical trials have explored these meningioma characteristics with the use of substances interfering with steroid actions: RU486 (antiprogestinic and antiglycorticoid), medroxyprogesterone acetate (antiprogestinic), gestrinone (antiestrogenic and antiprogestinic), tamoxifen (antiestrogenic) and buserelin (LHRH superagonist), beyond of octreotide (somatostatin analog) and bromocriptine (dopaminergic agonist). Other substances have potential for the meningiomas treatment: aminoglutethimide, suramin and trapidil. In this review, we analyzed the literature about these aspects.

**KEY WORDS:** meningioma, treatment, growth factor, RU486, steroid receptors.

Meningiomas são tumores benignos que se originam de fibroblastos da dura-máter ou de células aracnoidéias. Crescem lentamente e, quando a massa tumoral adquire volume apreciável, determinam atrofia do tecido nervoso adjacente, síndrome de hipertensão intracraniana e edema cerebral<sup>2,35</sup>. Representam 14% a 16.9% de todos os tumores intracranianos<sup>2,35</sup> e 12% das neoplasias do canal raquiano<sup>35</sup>. Pequenos meningiomas (< 2.0 cm de diâmetro) são frequentemente encontrados em autópsia, sem causar qualquer sintomatologia<sup>2,35</sup>. Devido a sua baixa taxa de crescimento, podem levar de 10 a 15 anos antes de provocar sintomas e o diagnóstico ser estabelecido<sup>2,35</sup>. O tratamento

\*Unidade de Neurocirurgia, Hospital de Base do Distrito Federal (Serviço Dr. Kunio Suzuki) e Serviço Médico do MEC (Chefe Dr. Jair Teixeira Campos); \*\*Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília (Serviço Prof. A. A. de Cantuária). Aceite: 25-outubro-1994.

de escolha destes tumores é cirúrgico, já que é possível a cura permanente quando toda a neoplasia é ressecada<sup>2,28</sup>. Meningiomas situados em local de difícil acesso, tais como região paraselar, em torno da base do crânio, próximo aos nervos ópticos ou abaixo do hipotálamo, apresentam dificuldade para serem removidos e recidivas são frequentemente observadas<sup>28</sup>. Preconiza-se a radioterapia nos casos considerados inoperáveis e naqueles em que o tumor foi removido incompletamente, mas os resultados são desapontadores<sup>2</sup>. Pouco se sabe a respeito dos fatores envolvidos na fisiopatogênese destes tumores. Há evidências de que pacientes submetidos à radioterapia são particularmente vulneráveis ao desenvolvimento de meningiomas e que, nestes casos, o tumor ocorre numa faixa etária mais baixa<sup>33</sup>. Muitos meningiomas são associados com a perda de um cromossoma 22 ou a deleção de uma parte deste<sup>2</sup>. Várias evidências clínicas, epidemiológicas e experimentais indicam que os meningiomas podem sofrer influência hormonal, em particular da progesterona<sup>17,19,26,30,45</sup>. Recentemente tem sido proposto o uso de várias substâncias que interferem no meio esteroideo, como alternativa ao tratamento dos meningiomas considerados inoperáveis ou com recidivas.

Devido ao grande interesse clínico destes aspectos, apresentamos uma análise da literatura, examinando as possíveis alternativas de tratamento à cirurgia e/ou à radioterapia dos meningiomas.

### **EVIDÊNCIAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS E LABORATORIAIS DA MODULAÇÃO HORMONAL DOS MENINGIOMAS**

Observações clínicas e epidemiológicas mostram que os meningiomas sofrem influência do meio esteroideo sexual. A incidência destes tumores na região intracraniana é duas a três vezes maior nas mulheres. Quando se localizam na asa do esfenoide ou dentro do canal raquiano, esta proporção aumenta para 4 a 9:1 em relação aos homens<sup>7,30</sup>. São raros tanto na infância quanto nos idosos, mantendo-se contudo a proporção entre os sexos. Várias publicações têm confirmado que os meningiomas crescem e tornam-se sintomáticos durante a gravidez, especialmente nos últimos 4 meses de gestação, quando os níveis de progesterona estão mais elevados. Após o parto, os sintomas podem melhorar, para recidivar na gravidez subsequente. Também tem sido descrito que podem aumentar de tamanho na segunda fase do ciclo menstrual, época em que os níveis de progesterona estão mais elevados<sup>7,27,30</sup>.

Uma outra evidência epidemiológica da possível modulação destes tumores por esteróides foi fornecida pela análise dos dados do Connecticut Tumor Registry que demonstrou correlação significativa entre cancer de mama e meningioma: foram observados 8 casos desta associação, enquanto o número de casos estatisticamente esperado era 3.37; esta foi a única associação significativa entre neoplasias do sistema nervoso e tumor maligno em outros locais. Outro estudo epidemiológico confirmou esta associação positiva: 37 associações observadas x 10.5 esperadas,  $p < 0.0001$ . Os pacientes com meningioma também têm maior incidência de fatores de risco associados ao cancer de mama, como obesidade e lactação anormal<sup>12,30</sup>.

As bases bioquímicas dessas observações foram oferecidas pela demonstração de que os meningiomas possuem receptores para estrogênio<sup>7,11,17,22,44</sup> e progesterona<sup>7,22,25,26,30,39,44</sup>. Estudos que examinaram ambos receptores no mesmo tecido tumoral verificaram que os receptores de progesterona são mais frequentes (72%) do que aqueles estrogênicos (31%), nos meningiomas, uma associação inversa daquela vista em cancer de mama<sup>12</sup>. Não existe correlação entre a quantidade de receptores esteróides sexuais e a localização do tumor, a idade, o sexo ou alterações menstruais dos pacientes<sup>25,39</sup>. Contudo, de acordo com o tipo histológico, o receptor da progesterona é mais frequente no tipo meningotelomatoso (95%) do que no transicional (55%) ou no fibroblástico (25%)<sup>25</sup>.

A progesterona pode estimular o crescimento de células de meningiomas cultivadas. Jay e col.<sup>17</sup> demonstraram que a progesterona, em doses consideradas fisiológicas, por um tempo de tratamento de 10 dias, é capaz de estimular o crescimento de meningiomas "in vitro". Este resultado foi confirmado por Olson e col.<sup>30</sup> quando trataram estes tumores por 28 dias. No entanto, outros

autores não conseguiram estimular o crescimento celular com a progesterona, mas eles trataram as células somente por 4 e 5 dias, respectivamente<sup>43,45</sup>. Como a taxa de multiplicação celular do meningioma "in vitro" é baixa<sup>30</sup>, é possível que, para demonstrar um efeito sobre este parâmetro, seja necessário tempo maior de tratamento.

### RU486 (Mifepristone)

O esteróide sintético RU486 é potente agente antiprogesterona, causando completo bloqueio dos receptores de progesterona<sup>4</sup>. Vários estudos têm demonstrado que este anti-hormônio inibe o crescimento de meningiomas em cultura<sup>5,27,30</sup>. No entanto, o verdadeiro mecanismo de ação deste efeito antiproliferativo do RU486 não é claro. Olson e col.<sup>30</sup> demonstraram que o RU486 provoca inibição de 18 a 36% no crescimento celular "in vitro" em todos os três meningiomas do tipo meningotelial testados, mas uma curva dose-resposta foi observada em somente um tumor, indicando que uma competitiva inibição entre o RU486 e a progesterona não pode ser a única resposta para este resultado. Blankstein e col.<sup>5</sup> demonstraram significativa diminuição na captação de timidina em 13 amostras de meningiomas tratadas com concentrações aumentadas de RU486. Matsuda e col.<sup>27</sup> examinaram o efeito antitumoral do RU486 e de outro potente antiprogestínico, onapristone, em células de meningiomas. Ambos mostraram efeito antiproliferativo independentemente da presença ou ausência de receptores de progesterona na massa tumoral.

Olson e col.<sup>30</sup>, usando um modelo de camundongo atímico, demonstraram que o RU486 bloqueia o crescimento de meningioma implantado sub-cutaneamente em dois de três camundongos. Matsuda e col.<sup>27</sup> obtiveram efeito semelhante em meningiomas implantados na cápsula renal de camundongos atímicos, mesmo naqueles que não possuíam receptores de progesterona.

O RU486 é também um potente antiglicocorticóide por competir com os receptores destes esteróides<sup>4,15</sup>. Comprovou-se a presença destes receptores nos meningiomas<sup>31,44</sup> e o agonista hidrocortisona estimula o crescimento tumoral "in vitro"<sup>45</sup>. É possível que o RU486 possa atuar bloqueando estes receptores nas células de meningiomas. No entanto, Olson e col.<sup>30</sup> utilizaram em

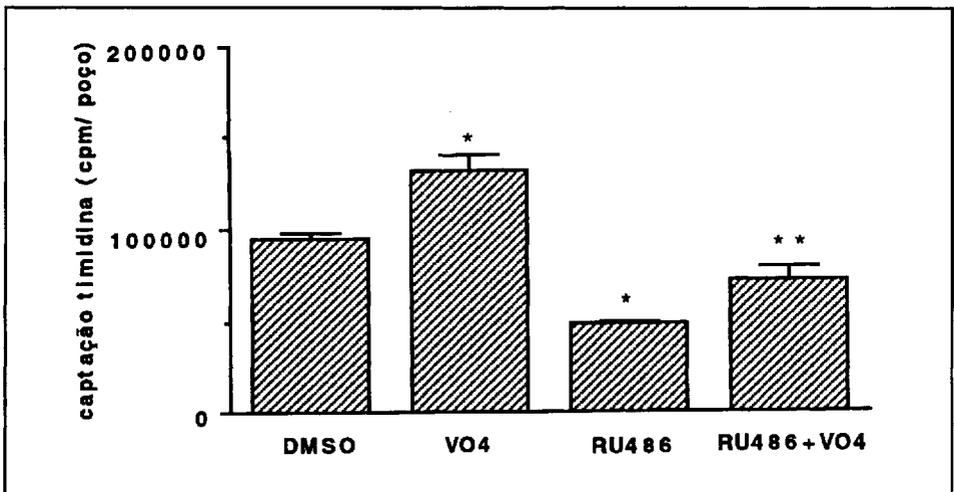


Fig 1. Efeito estimulatório do ortovanadato (VO4; 8 $\mu$ M) e bloqueio desta ação pelo RU486(10 $\mu$ M) sobre a incorporação de timidina na linha celular de neuroblastoma humano SK-N-SH. Numa placa de 24 poços foram semeadas as células numa densidade de 50000/poço. Vinte horas depois do tratamento foi adicionada a timidina marcada e, quatro horas após, realizada a contagem da timidina incorporada. Valores são média  $\pm$  DP. \* p < 0.05 vs controle (DMSO); \*\* p < 0.05 vs RU486. (Maggi e col.<sup>24</sup>).

seus experimentos soro em que todos os esteróides foram removidos (soro "charcoal") e, mesmo assim, o RU486 inibiu o crescimento das células de meningiomas em cultura. Se o único mecanismo com que o RU486 exerce seu efeito antiproliferativo fosse o bloqueio dos receptores para os glicocorticóides e para a progesterona, a ausência dos agonistas específicos levaria à diminuição ou ausência desse efeito.

Esta ação do RU486, independente dos receptores de glicocorticóide e progesterona, nós também encontramos com a linha celular de neuroblastoma humano SK-N-SH. O RU486 inibiu o crescimento das células SK-N-SH na ausência de esteróides (soro "charcoal") e este efeito não foi revertido pela progesterona ou pela dexametasona<sup>9</sup>.

Uma interferência na produção ou na ação dos fatores de crescimento poderia explicar o efeito citostático do RU486. Os meningiomas sofrem influências do fator de crescimento epidermal (EGF), do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e do fator de crescimento insulina-símile (IGF-I)<sup>37,42</sup>. O PDGF controla, de forma autócrina, o crescimento dos meningiomas<sup>1</sup>. Demonstrou-se que o RU486 bloqueia o estímulo exercido pelo EGF sobre a incorporação de timidina nas células de meningioma em cultura e este efeito independe da presença de progesterona<sup>19</sup>. Recentemente demonstramos (Fig1) que o RU486 é capaz de inibir o efeito estimulatório do vanadato (VO<sub>4</sub>) sobre a incorporação de timidina nas células SK-N-SH<sup>24</sup>. O VO<sub>4</sub> aumenta a fosforilação das proteínas através de efeito estimulante direto sobre a tirosinaquinase ou através da inibição da tirosinafosfatase<sup>8</sup>. A fosforilação da tirosina, catalisada pela proteinoquinase, é evento importante no crescimento e na transformação neoplásica e é regulado pela desfosforilação, uma propriedade de tirosinafosfatases específicas. Devido a estas ações, o VO<sub>4</sub> mimetiza os efeitos da insulina no transporte da glicose e do EGF no crescimento celular, além de aumentar a atividade mitogênica do EGF, do fator de crescimento de fibroblasto (FGF) e do soro<sup>8</sup>. Tendo estes dados em vista é relevante o nosso resultado de que o RU486 reverte o efeito estimulatório do VO<sub>4</sub>, sugerindo que a fosforilação das proteínas está envolvida na sua ação antiproliferativa, podendo deste modo interferir na ação dos fatores de crescimento.

Ainda sobre o mecanismo de ação do RU486 é de interesse assinalar que, de modo semelhante ao agonista dexametasona, este antagonista exerce efeito imunossupressor, inibindo a expressão de receptores para a interleucina-2 nos linfócitos humanos e o crescimento destas células<sup>3</sup>.

As observações acima descritas, de que o RU486 possui efeito antiproliferativo "in vitro" sobre células cultivadas de meningiomas, ofereceram as bases para os ensaios terapêuticos com esta droga, em pacientes com meningioma. O uso prolongado do RU486 demonstrou ser bem tolerado em outras patologias tais como, cancer de mama<sup>18,32</sup> e síndrome de Cushing<sup>4</sup>.

*Tabela 1. Ensaios terapêuticos com RU486 no tratamento de meningiomas.*

	n	tempo (meses)	resposta ao tratamento			subjativa
			<	=	>	
Blankstein e col. (1989)	1	17			1	
Haak e col. (1990)	2	12 e 14	1	1	0	2
Grunberg e col. (1991)	14	2-31	5	5	4	3
Lamberts e col. (1992a)	10	12	4	3	3	5
Total	27		10	9	8	10

<, diminuição tumoral; =, sem alteração de seu tamanho; >, aumento tumoral; n, número de casos; subjativa, melhora sintomática.

Nos poucos estudos até o momento publicados (Tabela 1) foram utilizadas doses fixas diárias de 200 mg do RU486<sup>12,20</sup> ou, nos primeiros seis meses 200 mg e, em seguida, 400 mg<sup>14</sup>. Em uma paciente foi utilizada a dose de 200 mg e, nove meses após, esta foi aumentada para 600 mg<sup>5</sup>. A análise da Tabela 1 mostra que, dos 27 pacientes estudados, cerca de 10 deles (37%) apresentaram regressão tumoral durante o tratamento. Em outros nove pacientes (33%) os tumores não se alteraram durante o período de observação. Se levarmos em consideração que a maioria dos pacientes tratados nestes ensaios apresentavam crescimento progressivo dos seus tumores antes da terapia, podemos concluir que houve resposta positiva em 69% dos casos. Dos 10 pacientes restantes, um desistiu do tratamento e os demais tiveram progressão do crescimento tumoral, dois deles sendo portadores de meningiomas malignos<sup>12</sup>. Lesch e col.<sup>22</sup> sugerem que ocorre baixa incidência de receptores de progesterona em meningioma anaplásico. Assim, meningioma maligno pode não ser uma precisa indicação para ensaios de modulação hormonal.

Dez pacientes dessas casuísticas referiram melhora subjetiva: sensação de bem estar e melhora da cefaléia. Em pacientes portadoras de cancer de mama com metástases ósseas, o RU486 teve potente efeito analgésico<sup>32</sup>. Recentemente, demonstramos que o RU486 é capaz de interferir nos receptores  $\mu$  dos peptídeos opióides endógenos<sup>23</sup>, oferecendo uma possível explicação para essas observações.

Em todos os pacientes de Lamberts e col.<sup>20</sup> foram observados náuseas, vômitos, anorexia e cansaço no início do tratamento, em quatro deles sendo necessária reposição com prednisona (7.5 mg /dia). Nenhum dos pacientes de Grunberg e col.<sup>12</sup> e Haak e col.<sup>14</sup> apresentaram efeitos colaterais iniciais, mas estes autores utilizaram a estratégia de associar ao RU486, no início do tratamento, a dexametasona (1 mg). Os efeitos colaterais descritos com o uso prolongado do RU486 foram cansaço, ondas de calor, ginecomastia, alopecia parcial e amenorréia. Todos estes sintomas estão relacionados à atividade anti-hormônio do RU486. De fato, o uso deste medicamento ocasiona uma síndrome de resistência aos glicocorticóides<sup>21</sup>: os pacientes apresentam sintomas e sinais de insuficiência da supra-renal, mas com altos níveis sanguíneos de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol, mantendo a variação circadiana. A resposta do ACTH ao hormônio liberador do ACTH (CRH) está preservada, mas baixa dose (1 mg) de dexametasona não inibe o cortisol<sup>18,20</sup>. O aumento da secreção do ACTH ocasiona aumento dos androgênios adrenais (androstenediona, DHEA e DHEA-S) e o excesso de androstenediona resulta em aumento da aromatização periférica à estrona. O estradiol se encontra aumentado, às vezes, em níveis da fase folicular do ciclo menstrual, em mulheres pós-menopausa, submetidas a tratamento com RU486<sup>18,20,32</sup>.

Apesar desses resultados iniciais serem animadores, o verdadeiro papel do RU486 no tratamento do meningioma permanece a ser esclarecido. O número de pacientes tratados até o momento é pequeno, não houve uma homogeneização dos pacientes (tamanho, localização e duração do tumor variam consideravelmente) e falta um estudo randomizado para definir se realmente o RU486 tem efeito benéfico<sup>21</sup>. Além do mais, a experiência com o tamoxifen no cancer de mama indica que a terapia prolongada pode ser necessária para se conseguir um efeito máximo<sup>36</sup>. Provavelmente, com o RU486 também se necessitaria de longo tempo de tratamento, principalmente pelo fato de que os meningiomas crescem muito lentamente.

## ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA (MPA)

O MPA é um esteróide com atividade entiprogestínica mas possui também atividade agonística sobre os receptores de progesterona<sup>36</sup>. Nos meningiomas atua como um competidor da progesterona à nível receptorial<sup>25</sup> e induz inibição ou retardo do crescimento das células tumorais em cultura<sup>42</sup>. No entanto, Jääskeläinen e col.<sup>16</sup> não demonstraram resposta benéfica em cinco pacientes com meningiomas.

## GESTRINONA

Gestrinona, um 19-noresteróide sintético, com atividade tanto antiestrogênica quanto antiprogestínica, foi utilizada em oito pacientes por um período de 3 a 38 meses (média 24 meses). Os meningiomas não apresentaram sinais de crescimento durante o período de observação, mas também não houve, em qualquer deles, diminuição do seu tamanho<sup>10</sup>.

## TAMOXIFEN E MENINGIOMA

A presença de receptores estrogênicos<sup>7,11,17,22,44</sup> e a observação de que o 17 $\beta$ -estradiol pode estimular o crescimento "in vitro" dos meningiomas em concentrações fisiologicamente relevantes<sup>17,30</sup>, poderiam ser de interesse na avaliação do bloqueio dos receptores por drogas antiestrogênicas. Tamoxifen é um antiestrogênico utilizado no tratamento de cancer de mama<sup>36</sup>. Apesar do tamoxifen bloquear a ação estimulatória do estradiol sobre o crescimento de células em cultura de meningiomas, surpreendentemente apresenta também feito estimulatório sobre estas células quando utilizado sozinho<sup>17,30</sup>. Existem várias explicações para esta ação aparentemente paradoxal do tamoxifen<sup>30</sup>: a) ele não é um antagonista puro, tendo ação também agonística; b) a natureza do complexo receptorial no meningioma pode ser tal que estas propriedades agonísticas são mais aparentes; c) o bloqueio dos receptores de estrogênio pelo tamoxifen pode permitir que os androgênios exerçam sua ação estimulatória, como ocorre com a de-hidrotestosterona<sup>45</sup>; d) bloqueio do receptor de estrogênio liberaria o receptor de progesterona a exercer sua ação estimulatória sobre o crescimento celular; e e) sua ligação a um receptor antiestrogênico de alta afinidade, separado do receptor de estrogênio. Foi sugerido que os receptores estrogênicos encontrados nos meningiomas, na realidade, não seriam verdadeiros, já que a ligação do estrogênio ao receptor nestas células sofre competição de outros hormônios: progesterona, cortisol e de-hidrotestosterona<sup>39</sup>. Estes autores preconizam que não seriam receptores específicos, mas macromoléculas com capacidade de ligar-se à vários esteróides.

Markwalder e col.<sup>25</sup> utilizaram tamoxifen em oito pacientes com meningiomas recidivantes ou não ressecáveis e este não alterou o tamanho dos tumores e nem provocou melhora clínica. Goodwin e col.<sup>13</sup> selecionaram 19 pacientes para serem submetidos ao tratamento com tamoxifen. Três pacientes tiveram parcial diminuição do tumor (4 a 6 meses de tratamento), enquanto seis outros tiveram estabilização tumoral durante mais de 31 meses com o uso da droga. Os dez pacientes restantes tiveram progressão do crescimento tumoral.

## BUSERELIN

Os superagonistas do hormônio liberador das gonadotropinas (LHRH) provocam bloqueio da secreção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH) e, com isto, levam a diminuição da secreção dos esteróides sexuais pelas gônadas. Para referências e uma discussão mais detalhada sobre o mecanismo de ação destes superagonistas, consultar Motta e col.<sup>29</sup>. Van Seters e col.<sup>40</sup> demonstraram melhora dos sintomas em uma paciente com meningioma supraselar e retrosselar, utilizando buserelin por 12 meses (300  $\mu$ g, 4 vezes ao dia, intranasal), associada a uma supressão dos níveis de progesterona, mas não houve efeito no crescimento tumoral. A suspensão do tratamento ocasionou o retorno da sintomatologia e a sua reintrodução, nova melhora dos sintomas. No entanto, Schrell e col.<sup>37</sup> utilizaram um análogo do LHRH mas não demonstraram qualquer efeito em um único paciente.

## BROMOCRIPTINA

Devido ser o crescimento de células de meningiomas em cultura inibido pela dopamina e pelo seu agonista bromocriptina<sup>37,41</sup>, Schrell e col.<sup>37</sup> utilizaram altas doses de bromocriptina em um paciente com meningioma recidivante e esta bloqueou o crescimento tumoral durante o período de observação.

## OCTREOTIDE

Rünzi e col.<sup>34</sup> trataram um paciente com meningioma com octreotida, um análogo da somatostatina (500 µg, 3 vezes ao dia), obtendo melhora da sua sintomatologia. A suspensão do medicamento provocou retorno dos sintomas. Não ocorreu diminuição do tumor.

## AMINOGLUTETIMIDA

Cerca de 92 a 100% dos meningiomas possuem receptores para os androgênios<sup>6,31</sup>, glicocorticóides e mineralocorticóides<sup>31,44</sup>. Zava e col.<sup>45</sup> mostraram uma estimulação transitória do crescimento destes tumores "in vitro" com a de-hidrotestosterona e hidrocortisona. Estes dados, associados àqueles discutidos acima a respeito dos efeitos estimulatórios do estrogênio e da progesterona, fazem supor que o bloqueio da secreção dos esteróides pela aminoglutetimida possa ser de valor no controle do crescimento dos meningiomas. A aminoglutetimida inibe a conversão do colesterol a 20 alfa-hidroxicolesterol, o primeiro passo na síntese do cortisol, e é um potente inibidor da aromatase que transforma periféricamente a androstenediona em estrona<sup>36</sup>. Apesar de efetivamente inibir a secreção do cortisol e da aldosterona, a produção dos outros esteróides adrenais, como testosterona, de-hidrotestosterona, androstenediona e progesterona é somente parcialmente inibida<sup>36</sup>. A associação de aminoglutetimida com hidrocortisona previne o aumento do ACTH que, por sua vez, estimularia a secreção destes esteróides<sup>36</sup>. Atualmente é um tratamento efetivo no cancer de mama e no controle da secreção do cortisol em portadores de tumores da supra-renal<sup>36</sup>. Apesar do seu potencial como uma alternativa na manipulação do meio esteróide em portadores de meningioma, até o momento nenhum trabalho com esta associação no tratamento destes tumores foi publicado.

## BLOQUEADORES DE FATORES DE CRESCIMENTO

Suramin é uma droga empregada no tratamento da tripanosomíase africana. É um potente antagonista dos fatores de crescimento: PDGF, EGF, FGF e TGF-beta. Recentemente, Schrell e col.<sup>38</sup> demonstraram que 10 a 100 µM desta substância inibem o crescimento de meningioma "in vitro". O efeito estimulante dos fatores de crescimento EGF, PDGF e IGF-1 sobre o crescimento destas células foi bloqueado pelo suramin. O PDGF intracelular diminui com o mesmo tratamento. Isto é relevante, desde que o PDGF possui atividade autócrina sobre o crescimento dos meningiomas<sup>1</sup>. Um inconveniente que pode limitar seu uso no tratamento dos meningiomas é a pouca penetrabilidade do medicamento no líquido céfalo-raquidiano.

Trapidil é uma droga antagonista do PDGF. Todo e col.<sup>41</sup> demonstraram que é capaz de inibir, de maneira dose-dependente, o efeito estimulante do PDGF sobre as células de meningiomas em cultura.

Até o momento nenhum ensaio terapêutico com essas drogas foi publicado.

## CONCLUSÕES

a) O tratamento dos meningiomas deve ser cirúrgico, mas existem várias evidências de que a manipulação do meio hormonal possa vir a ser alternativa válida naqueles pacientes considerados portadores de meningiomas inoperáveis ou com recidivas.

b) Dos agentes aqui descritos, o RU486 parece ter maior potencial para ser uma alternativa terapêutica nos meningiomas.

c) A aparente superioridade terapêutica do RU486 no tratamento de meningiomas sobre outros bloqueadores do sistema hormonal, possivelmente se deve aos seus múltiplos mecanismos de ação como agente antiproliferativo.

d) Agentes como buserelin, bromocriptina e octreotide foram descritos em casos isolados, necessitando de avaliações mais aprofundadas.

## REFERÊNCIAS

- Adams EF, Todo T, Schrell UMH, Thierauf P, White MC, Fahlbusch R. Autocrine control of human meningioma proliferation: secretion of platelet-derived growth factor-like molecules. *Int J Cancer* 49:398-402,1991.
- Adams RD, Victor M. Principles of Neurology. Ed 4. New York: McGraw-Hill, 1989, p 516 (Intracranial neoplasms).
- Antonakis N, Markogiannakis E, Theodoropoulou M, Georgoulis V, Stournaras C, Gravanis A. The antigluccorticoid RU486 downregulates the expression of interleukin-2 receptors in normal human lymphocytes. *J Steroid Biochem Molec Biol*, 1991, 39:929-935.
- Baulieu E-E: The steroid hormone antagonist RU486: mechanism at the cellular level and clinical applications. *Endoc Metab Clin N Am* 1991, 20:873-891.
- Blankstein MA, Van't Verlaat JW, Croughs RJM: Hormone dependency of meningiomas [Letter]. *Lancet*, 1989, 1:1381.
- Brentani MM, Lopes MTP, Martins VR. Steroid receptors in intracranial tumors. *Clin Neuropharmacol* 1984, 7:347-350.
- Cahill DW, Bashirelahi N, Solomon LW, Dalton T, Saloman M, Ducker TB. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas. *J Neurosurg* 1984, 60:985-993.
- Carpenter G. Vanadate, epidermal growth factor and the stimulation of DNA synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1981, 102:1115-1121.
- Casulari LA, Pimpinelli F, Piva F, Maggi R. The glucocorticoid/progesterone antagonist RU486 exerts cytostatic action on cultured human neuroblastoma cells (SK-N-SH). *J Endocrinol Invest* 1994, 17 (Suppl 1):102 (Abstr).
- Davis C. Meningiomas: hormone therapy is an alternative to surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55:515 (Abstr).
- Donnel MS, Meyer GA, Donegan WL. Estrogen-receptor protein in intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 1979, 50:499-502.
- Grunberg S, Weiss M, Spitz I, Ahmadi J, Sadun A, Russel CA, Lucci L, Stevenson LL. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestone agent mifepristone. *J Neurosurg* 1991, 74:861-866.
- Goodwin JW, Crowley J, Eyre HJ, Stafford B, Jaecle KA, Townsend JJ, Ozarks CCOP, Springfield MO. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol* 1993, 15:75-77.
- Haak HR, De Keizer RJ, Hagenouw-Taal JC, Van Seters AP, Vielvoye GJ, Van Dulken H. Successful mifepristone treatment of recurrent, inoperable meningioma. *Lancet* 1990, 1:124.
- Healy DL, Chrousos GP, Schulte HM, Gold PW, Hodgen GD. Increased adrenocorticotropin, cortisol and arginine vasopressin secretion in primates after the antigluccorticoid steroid RU486. *J Clinical Endocrinol Metab* 1985, 60:1-4.
- Jääskeläinen J, Laasonen E, Kärkkäinen J, Haltia M, Troupp H. Hormone treatment of meningiomas: lack of response to medroxyprogesterone acetate (MPA): a pilot study of five cases. *Acta Neurochir* 1986, 80:35-40.
- Jay JR, Mac Laughlin DT, Riley KR, Martuza RL. Modulation of meningioma cell growth by sex steroid hormones in vitro. *J Neurosurg* 1985, 62:757-762.
- Klijn JGM, de Jong FH, Bakker GH, Rodenburg CJ, Alexieva-Figusch J. Antiprogestins, a new form of endocrine therapy for human breast cancer. *Cancer Res* 1989, 49:2851-2856.
- Koper JW, Foekens JA, Braakman R, Lamberts SWJ. Effects of progesterone on the response to epidermal growth factor and other growth factors in cultured human meningioma cells. *Cancer Res* 1990, 50:2604-2607.
- Lamberts SWJ, Tanghe HLJ, Avezaat CJJ, Braakman, Wijngaarde R, Koper JW, de Jong FH. Mifepristone (RU486) treatment of meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55:486-490.
- Lamberts SWJ, Koper JW, de Jong FH. Long-term treatment with RU486 and glucocorticoid receptor resistance: theoretical and therapeutic implications. *TEM* 1992, 3:199-204.
- Lesch KP, Schott W, Engl HG. Gonadal steroid receptors in meningiomas. *J Neurol* 1987, 234:328-333.
- Maggi R, Casulari LA, Martini L, Piva F. Effects of sex steroids and steroidal compounds on the binding characteristics of brain  $\mu$ -opioid receptors. In Mornex R, Jaffiol C, Leclère J (eds). *Progress in Endocrinology*. Canforth Lancs. Pathermon, 1993, Section II p 160-164.

24. Maggi R, Pereira A Neto, Piva F, Motta LACR. Efeito citostático do RU486 no neuroblastoma humano. Anais do XX Congresso Nacional de Neurocirurgia. Belo Horizonte MG, 3 a 8 setembro 1994; resumo 247, p 152.
25. Markwalder T-M, Waelti E, Konig MP. Endocrine manipulation of meningiomas with medroxyprogesterone acetate: effect of MPA on receptor status of meningioma cytosols. *Surg Neurol* 1987, 28:3-9.
26. Markwalder T-M, Zava DT, Goldhirsch A, Markwalder RV. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas in relation to clinical and pathologic features. *Surg Neurol* 1983, 20:42-47.
27. Matsuda Y, Kawamoto K, Kiya K, Kurisu K, Sugiyama K, Uozumi T. Antitumor effects of antiprogesterones on human meningioma cells in vitro and in vivo. *J Neurosurg* 1994, 80:527-534.
28. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Longgood RM, Ojeman RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 1985, 62:18-24.
29. Motta LDC, Motta LACR, Gagliardi ART, Ferraz EM. Tratamento de pólipos endometriais com agonista do hormônio liberador das gonadotrofinas (Goserelin): apresentação de um caso. *J Bras Ginec* 1990, 100:433-436.
30. Olson JJ, Beck DW, Schlechte J, Loh P-M. Hormonal manipulation of meningiomas in vitro. *J Neurosurg* 1986, 65:99-107.
31. Poisson M, Pertuiset BF, Hauw JJ. Steroid hormone receptors in human meningiomas, gliomas and brain metastases. *J Neurooncol* 1983, 1:179-189.
32. Romieu G, Maudelonde T, Ulmann A, Pujol H, Grenier J, Cavalie G, Khalaf S, Rochefort H. The antiprogestin RU486 in advanced breast cancer: preliminary clinical trial. *Bull Cancer (Paris)* 1987, 74:455-461.
33. Rubinstein AB, Shalit MN, Cohen ML, Zandbank U, Reichenthal E. Radiation-induced cerebral meningioma: a recognizable entity. *J Neurosurg* 1984, 61:966-971.
34. Rünzi MW, Jaspers C, Windeck R, Benker G, Mehdom HM, Reinhart V, Reinwein D. Successful treatment of meningioma with octreotide. *Lancet* 1989, 1:1074.
35. Sallum J. Tumores intracranianos, intra-raquidianos e dos nervos periféricos. In Bogliolo L (ed). *Patologia*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1976, p 819-841.
36. Santen RJ, Manni A, Harvey H, Redmond C. Endocrine treatment of breast cancer women. *Endocr Rev* 1990, 11:221-265.
37. Schell UMH, Adams EF, Fahlbusch R. Hormone dependency of meningiomas. *Lancet* 1989, 1:1381.
38. Schell UMH, Bickel A, Kiesewetter F, Gauer S, Fahlbusch R, Nomikos P, Hren J. Suramin inhibits proliferation of human cerebral meningioma cells: effects on cell growth, cell cycles phases, extracellular growth factors and autocrine growth loops. *J Endocrinol Invest* 1993, 16 (Suppl 1):205 (Abstr).
39. Schwartz MR, Randolph RL, Cech DA, Rose JE, Panko WB. Steroid hormone binding macromoleculares in gliomas and meningiomas: failure to meet criteria of specific receptors. *Cancer* 1984, 53:922-927.
40. Van Seters AP, van Dulken H, DeKeizer RJW, Vielvoye GJ. Symptomatic relief of meningioma by busirelin maintenance therapy. *Lancet* 1989, 1:564-565.
41. Todo T, Adams EF, Fahlbusch R. Inhibitory effect of trapidil on human meningioma cell proliferation via interruption of autocrine growth stimulation. *J Neurosurg* 1993, 78:463-469.
42. Waelti ER, Markwalder T-M. Endocrine manipulation of meningiomas with medroxyprogesterone acetate: effect of MPA on growth of primary meningioma cells in monolayer tissue culture. *Surg Neurol* 1989, 31:96-100.
43. Weisman AS, Villemure J-G, Kelly PA. Regulation of DNA synthesis and growth of cells derived from primary human meningiomas. *Cancer Res* 1986, 46:2545-2550.
44. Yu ZY, Wrangle O, Haglund B. Estrogen and progestin receptors in intracranial meningiomas. *J Steroid Biochem* 1982, 16:451-456.
45. Zava DT, Markwalder TM, Markwalder RV. Biological expression of steroid hormone receptors in primary meningioma cells in monolayer culture. *Clin Neuropharmacol* 1984, 7:382-388.