

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Camila Batista de Oliveira Silva

**Expressão Imuno-histoquímica dos
Cinco Receptores de
Somatostatina (SSTR1-SSTR5)
em Meningioma**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2015**

Camila Batista de Oliveira Silva

Expressão Imuno-histoquímica dos Cinco Receptores de Somatostatina (SSTR1-SSTR5) em Meningioma

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Patologia da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do
grau de Mestre

Orientador(a): Prof^a Dr^a Julia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima
Co-orientador(a): Prof^a Dr^a. Carolina Garcia Soares Leães

Porto Alegre
2015

Catálogo na Publicação

Batista de Oliveira Silva, Camila

Expressão Imuno-histoquímica dos Cinco Receptores de Somatostatina (SSTR1-SSTR5) em Meningioma / Camila Batista de Oliveira Silva. -- 2015.

91 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2015.

Orientador(a): Julia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima ; coorientador(a): Carolina Garcia Soares Leães.

1. meningioma. 2. receptores de somatostatina. 3. imuno-histoquímica. I. Título.

“Se vi mais longe, foi por estar sob ombros de gigantes”

(Issac Newton)

Agradecimentos

Agradeço à minha família pelo apoio e dedicação, em especial, aos meus pais e irmãs pelo esforço na realização dos meus sonhos.

Aos meus avós, por todo amor e amparo. Obrigada por acreditarem e confiarem em mim em todos os momentos.

Ao meu noivo, Rodrigo, por ser minha fonte de energia e motivação, obrigada por sempre estar ao meu lado e me apoiar incondicionalmente.

As minhas orientadoras e co-orientadoras, Dra. Miriam da Costa Oliveira, Dra. Julia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima e Dra. Carolina Garcia Soares Leães pela confiança na minha capacidade para realização deste projeto e suporte na execução do mesmo, obrigada pelo exemplo de competência e dedicação à profissão.

As minhas “companheiras” e amigas Taiana, Bárbara e Geraldine pelo auxílio e, principalmente, pela amizade construída. Vocês foram imprescindíveis neste trabalho, meu imenso agradecimento.

À Rosalva, Terezinha e Keli pela maestria na execução técnica deste projeto. Obrigada pelo empenho incondicional, competência, paciência e carinho nesta trajetória.

Às minhas “princesas” e amigas Fernanda, Lisiane, Luiza, Giovana e Carolina, pelas risadas, amizade e por todos os momentos felizes que compartilhamos juntas ao longo de todo trabalho.

Meu agradecimento especial a Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) pelo amparo científico e ao Centro de Neuroendocrinologia UFCSPA/Santa Casa, por transmitir todo conhecimento necessário para realização deste trabalho.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas.....	VI
Lista de figuras.....	VIII
Lista de tabelas.	IX
Resumo da dissertação.....	X
 1. Introdução.....	 1
1.1. Meningiomas.....	3
1.1.1. Epidemiologia.....	3
1.1.2. Sintomatologia.....	5
1.1.3. Etiologia e patogênese.....	6
1.1.4. Localização.....	8
1.1.5. Características morfológicas e classificação histológica.....	9
1.1.6. Tratamento.....	11
1.2. A somatostatina e seus receptores.....	13
1.2.1. Receptores de somatostatina e suas características.....	16
1.2.2. Vias de sinalização e internalização dos SSTRs.....	17
1.2.3. Receptores de somatostatina em meningiomas.....	21
1.2.4. Receptores de somatostatina e o uso de seus análogos em meningioma.....	24
1.3. Referências bibliográficas.....	26
 2. Objetivos.....	 36
3. Artigo redigido em inglês.....	37
4. Considerações finais.....	59
5. Anexos.....	60

Lista de abreviaturas utilizadas

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico

AMPC: adenosina 3',5' - monofosfato cíclico

CBTRUS: *Central Brain Tumor Registry of the United States*

CD105: glicoproteína endoglin

CD3: conjunto de diferenciação 3

CEP: comitê de ética em pesquisa

GH: hormônio do crescimento

GH-RH: hormônio liberador de hormônio do crescimento

IH: imuno-histoquímica

Ki-67: antígeno de replicação celular

MAPK: proteína quinase ativada por mitógeno

NF2: neurofibromatose tipo 2

OMS: organização mundial da saúde

p21: proteína 21

p27: proteína 27

p53: proteína 53

PCR: reação em cadeia da polimerase

q-PCR: reação em cadeia da polimerase em tempo real quantitativa

PS -24: peptídeo sinalizador de 24 aminoácidos

RNAm: ácido ribonucleico mensageiro

SNC: sistema nervoso central

SRIF 1: fator Inibitório da liberação de somatotrofina 1

SRIF 2: fator Inibitório da liberação de somatotrofina 2

SSTRs: receptores de somatostatina

SSTR1: receptor de somatostatina subtipo 1

SSTR2: receptor de somatostatina subtipo 2

SSTR3: receptor de somatostatina subtipo 3

SSTR4: receptor de somatostatina subtipo 4

SSTR5: receptor de somatostatina subtipo 5

TSH: hormônio estimulante da tireóide

Lista de figuras

Figura 1. Ação antiproliferativa da somatostatina em células tumorais.....16

Figura 2. Representação gráfica dos receptores de somatostatina acoplados a
Proteína G.....17

Lista de tabelas

Tabela 1. Classificação dos subtipos histológicos dos meningiomas de acordo com a OMS quanto sua histologia e grau de malignidade.....	19
Tabela 2. Principais vias de transdução de sinais intracelulares moduladas por SSTRs.....	21

Resumo da Dissertação

Introdução: Meningiomas são tumores benignos, porém recorrentes. Diversos estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que meningiomas, independentemente de sua histologia e classificação, expressam receptores de somatostatina (SSTRs).

Objetivos: Avaliar a expressão de SSTRs em meningiomas, relacionando-os com grau tumoral, sexo, gênero, subtipo histológico, localização, recorrência/recrescimento tumoral e acompanhamento clínico.

Material e Métodos: Amostras de 60 meningiomas foram avaliadas através de método imuno-histoquímico para presença de SSTRs. Os tumores foram classificados quanto ao grau tumoral.

Resultados: Analisaram-se 44 mulheres e 16 homens, com média de idade de $53,18 \pm 12,6$. Quanto à classificação histológica, 47 (78,3%) pertenciam ao grau I, 11 (18,3%) ao grau II e 2 (3,3%) ao grau III, de acordo com a OMS. Houve expressão IH dos cinco subtipos de SSTRs, com frequências entre 61,6-100%, com predominância do subtipo SSTR2. O subtipo SSTR5 foi mais expresso em meningiomas de grau I quando comparados com meningiomas grau II ($p < 0,013$). O tempo mediano de seguimento foi de 18 meses com taxa de sobrevida livre de recorrência em 2 anos de 75,2%. Não houve associação significativa entre a expressão IH de SSTRs e as demais variáveis estudadas.

Conclusões: A expressão de SSTRs foi evidenciada com frequência expressiva nesta amostra, com predomínio do SSTR2 e maior expressão do SSTR5 em tumores de grau I. Mais estudos quanto à ação destes receptores são necessários, visto que, o tratamento de meningiomas recorrentes e/ou refratários à radioterapia é considerado de conduta clínica incerta.

1. Introdução

Os meningiomas são tumores de comportamento biológico benigno (Santana Jr e cols, 2006), porém com alta taxa de recorrência pós-cirúrgica (Wahab e Al-Azzawi, 2003). Frequentemente observados em mulheres na proporção 2:1, com maior incidência entre a sexta e sétima décadas de vida. Correspondem a 35% dos tumores primários intracranianos (Dolecek e cols., 2012), contudo, este número pode estar subestimado, uma vez que diversos casos são assintomáticos ou descobertos acidentalmente (Kasuya e cols., 2012).

A influência hormonal no crescimento de meningiomas vem sendo descrita nos últimos anos. Além disso, os meningiomas expressam receptores de estrógeno e progesterona (Hilbig e Barbosa-Coutinho, 1998; Leães e cols., 2010), andrógenos (Carroll e cols., 1995), hormônios não esteroides, como: hormônio do crescimento (Friend e cols., 1999), dopamina (Schrell e cols., 1990, Carroll e cols., 1996) e somatostatina (Reubi e cols., 1986).

Sintetizada por diversos tipos celulares e tumorais, a somatostatina exerce suas funções fisiológicas através da ligação com receptores específicos presentes na membrana plasmática (Virgolin e cols., 1996), da maioria dos tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) e neuroendócrinos (Breder e cols., 1992; Schulz e cols., 2000; Kulaksiz e cols., 2002; Goodyer e cols., 2004; Wang e cols., 2013).

Os receptores de somatostatina (SSTRs) demonstram inúmeras aplicações clínicas, em virtude da sua expressão em tumores e metástases. Estes receptores podem ser utilizados como marcadores preditivos da eficiência terapêutica, marcadores diagnósticos, no acompanhamento clínico e

prognóstico, bem como possíveis alvos terapêuticos (Reubi e cols., 1992).

O presente estudo tem como objetivo avaliar a expressão dos SSTRs em meningiomas, utilizando método imuno-histoquímico relacionando-a com idade, sexo, subtipo histológico, localização, recorrência/recrescimento tumoral e seguimento clínico.

1.1. Meningiomas

1.1.1. Epidemiologia

Os meningiomas são neoplasias de carácter predominantemente benigno com crescimento lento. De acordo com estudo realizado entre os anos de 2005 a 2009 pela *Central Brain Tumor Registry of the United States* (CBTRUS) aproximadamente 7,22 habitantes a cada 100.000 desenvolvem meningioma, representando cerca de 35% dos tumores intracranianos. O índice de prevalência perfaz 50,4/100.000 habitantes com aumento expressivo da incidência após os 65 anos (Dolecek e cols., 2012).

As neoplasias meníngeas são raras durante a infância, em ambos os sexos, porém, quando diagnosticadas costumam apresentar-se de forma agressiva e, na maioria dos casos, estão associadas às síndromes hereditárias, como: Neurofibromatose tipo 2 (NF2), Síndrome de Gorlin e Síndrome de Cowden (Marosi e cols., 2008).

Em mulheres e na população negra a incidência dos meningiomas é expressivamente maior quando comparada aos homens e a população branca. A predominância em mulheres é descrita na proporção 2:1, estando está associada aos hormônios sexuais (Dolecek e cols., 2012). Observa-se maior incidência de meningiomas anaplásicos e atípicos em pacientes masculinos com elevada proliferação celular observada nesses pacientes (Jääskeläinen e cols., 1985). Meningiomas múltiplos são pouco observados, ocorrendo em menos de 10% dos casos (Marosi e cols., 2008).

Os índices de recorrência estão intimamente relacionados ao tipo de ressecção cirúrgica e grau histológico. Em meningiomas operados e ressecados

completamente a expectativa de cura aproxima-se da totalidade, contudo, a recorrência tumoral também pode estar associada a fatores hormonais. Rubinstein e cols. (1994) encontraram alta expressão de receptores de progesterona em meningiomas recidivantes corroborando esta associação (Rubinstein e cols., 1994; Konstantinidou e cols., 2001; Hakin-Smith, 2001; Alvarado e cols., 2010). Quanto ao grau tumoral, os meningiomas atípicos e anaplásicos demonstram taxa de recidiva de 38% e 78%, respectivamente no período de aproximadamente 5 anos após ressecção cirúrgica completa (Jääskeläinen, 1986), estando associados à taxa de sobrevida menor quando comparados aos meningiomas benignos, cuja taxa de recorrência é de 5% após ressecção tumoral completa no mesmo período de tempo (Riemenschneider e cols., 2006; McLendon e cols., 2006).

A taxa de sobrevida média dos pacientes é de 75 a 87% em 5 anos e de 58% em 10 anos (Davis e cols., 2001; Wahab e Al-Azzawi, 2003). Estudo realizado em pacientes com ressecção tumoral completa e histologicamente benigna demonstrou que a coagulação na inserção dural, a consistência tumoral macia e invasão óssea são fatores de risco para recorrência tumoral. A taxa de recorrência para os pacientes com um ou mais desses fatores foi de 34-56% (Jääskeläinen, 1986).

1.1.2. Sintomatologia

Devido ao crescimento lento, três quartos dos meningiomas são assintomáticos e diagnosticados acidentalmente (Drummond e cols, 2004). Estudo realizado para avaliar a incidência de tumores intracranianos primários através de exames de imagem revelou que 32,2% dos pacientes apresentavam meningiomas, destes casos, 38,9% eram assintomáticos (Kuratsu e cols., 2000). Estudo realizado em autópsias, 2,3% dos pacientes apresentavam meningiomas assintomáticos, que não haviam sido diagnosticados previamente (Nakasu e cols., 1987). Kasuya (2012) evidenciou processo de crescimento e prevalência dos graus II e III em um quarto dos meningiomas descobertos acidentalmente, sugerindo que este tipo tumoral seja mais comum do que diagnosticado clinicamente (Drummond e cols, 2004; Ikeda e cols., 2008; Kasuya e cols., 2012). Estudo realizado em pacientes com meningiomas assintomáticos demonstrou progressão tumoral em 35% dos casos e, apenas 5% dos pacientes tornaram-se sintomáticos (Niino e cols., 2000). Oliveiro e colegas (1995) propõem que o monitoramento através de exames de imagem pode ser seguro até o tumor apresentar crescimento notório e/ou sintomatologia (Olivero e cols., 1995).

Contudo, os meningiomas em virtude do tamanho, localização e presença/ausência de edema peritumoral, podem causar compressão de estruturas adjacentes ocasionando sintomatologia relacionada à Síndrome de Hipertensão Intracraniana (Santana Júnior e cols., 2002; Drummond e cols., 2004; Cea Soriano e cols, 2012).

A sintomatologia está relacionada com a localização tumoral. Em meningiomas espinhais, frequentes na coluna torácica, observa-se maior

invasão óssea, hiperostose focal e dor localizada. A localização parasagital corresponde a 17-20% dos meningiomas e ocorrem principalmente no lóbulo frontal, nesses casos, observa-se convulsões jacksonianas dos membros inferiores e dores de cabeça. Em casos mais avançados podem ser observados papiledema e hemianopsia homônima. Os meningiomas podem crescer consideravelmente antes do aparecimento dos sintomas (Marosi e cols., 2008). Em meningiomas malignos desencadeia-se rapidamente a sintomatologia, evidenciando a agressividade e progressão dessas neoplasias (Lomas e cols., 2002).

1.1.3 Etiologia e patogênese

A etiologia dos meningiomas é pouco conhecida. Sabe-se que existem fatores, tanto endógenos quanto exógenos, que predisõem o desenvolvimento deste tumor. Alguns dos fatores conhecidos associados ao aparecimento dessa neoplasia são a exposição às radiações ionizantes e algumas condições genéticas hereditárias, como a deleção no gene Neurofibromatose tipo 2 (NF2), monossomia do cromossomo 22 (alteração mais frequente associada aos meningiomas de grau I), Síndrome de Gorlin e Síndrome de Cowden (Claus e cols, 2005;Barbosa-Coutinho e Hilbig, 2006; Marosi e cols., 2008; Wiemels e cols., 2010).

A exposição a altas doses de radiação ionizante é um fator causador de meningiomas. Primeiramente, esta relação foi descrita em sobreviventes aos ataques com bombas atômicas (Preston e cols., 2002) e pacientes com *tinea capitis* tratados com radioterapia. Os meningiomas causados por radiação

desenvolvem comportamento mais agressivo e com maior frequência são múltiplos quando comparado aos esporádicos (Park, 2013). Estudo realizado com crianças revelou alta incidência de meningioma (16,4%) em pacientes sobreviventes a meduloblastomas. O período de latência entre o primeiro e segundo diagnóstico de neoplasia aproximou-se de 23 anos para meningiomas malignos, com primeiro diagnóstico na juventude e exposição à radioterapia (Friedman e cols., 2010),

A relação entre os hormônios sexuais e a patogênese dos meningiomas é conhecida, porém não elucidada. Estudos demonstram que a progesterona se relaciona com crescimento tumoral durante o período menstrual (fase lútea) e a gestação (Wigertz e cols., 2008). O aumento da prevalência de meningiomas em mulheres e a expressão de receptores de progesterona em suas células meníngeas corroboram esta relação (Marosi e cols., 2008).

Em estudo realizado por Korhonen (2006), observou-se positividade dos receptores de progesterona (88% dos casos), de estrógenos (40% dos casos) e de andrógenos (39% dos casos) (Korhonen e cols., 2006). Receptores de progesterona foram significativamente mais expressos em meningiomas benignos, quando comparado aos anaplásicos (Roser e cols., 2004). Ainda, pacientes com linfangioleiomiomatose tratados com progesterona a longo prazo apresentam maior ocorrência de meningiomas (Moss e cols., 2001).

Quanto à exposição hormonal exógena, com o uso de contraceptivos orais e a reposição hormonal existem poucas evidências quanto ao aumento do risco de meningiomas, porém, esta exposição pode estar envolvida na progressão do tumor em pacientes com diagnóstico prévio de meningiomas (Wahab e Al-Azzawi, 2003; Lamszus e cols, 2004; Custer e cols., 2006).

O câncer de mama também está associado ao surgimento de meningiomas. Ambos prevalentes no sexo feminino, na faixa etária de 50 a 70 anos, com presença de receptores de progesterona e estrógeno, progressão do tumor durante período gestacional e superexpressão do oncogene c-myc corroboram esta relação (Rao e cols., 2009).

1.1.4. Localização

Originários de células meningoteliais que constituem a aracnoide, os meningiomas podem ser encontrados em qualquer região da leptomeninge, enfatizando-se a ocorrência nos ventrículos laterais devido à presença de células aracnoideas no estroma do plexo coroide (Santana Júnior e cols., 2006; Saraf e cols., 2011). São frequentemente encontrados nos pontos em que a aracnoide se projeta para o interior da dura-máter, ocorrendo formação dos corpúsculos de Pacchioni, ou acompanhando a saída dos grandes seios venosos (Barbosa-Coutinho e Hilbig, 2006).

Observam-se meningiomas dentro do parênquima cerebral, derivando de células aracnoides perivascularares. Aproximadamente 90% dos meningiomas situam-se na região supratentorial, frequentemente na região parassagital, foice, tubérculo selar, goteira olfatória, asa do esfenoide, fossa média, cavo de Meckel e tenda cerebelar (Barbosa-Coutinho e Hilbig, 2006; Marosi e cols., 2008). Os meningiomas malignos tendem a expandir-se para mais de um lobo cerebral, com possível comprometimento da convexidade parietal (Mattei e cols., 2003).

1.1.5. Características morfológicas e classificação histológica

Macroscopicamente, os meningiomas possuem tamanho variável e consistência firme. Constituídos por massas nodulares ou lobulares com superfície externa lisa, aderidas internamente à dura-máter, com projeções na caixa craniana ou no canal vertebral (Barbosa-Coutinho e Hilbig, 2006). A alta vascularização devido à estímulos parácrinos que envolvem fatores de crescimento vascular endotelial, permitem a formação do edema peritumoral (Kalkanis e cols., 1996). Aproximadamente dois terços dos meningiomas intracranianos apresentam edema peritumoral associado (Lobato e cols., 1996; Bitzer e cols., 1997; Pereira-Filho e cols., 2010).

Ao corte, o tumor apresenta-se como uma coloração vermelho-escuro com áreas claras e translúcidas. Podem ser observadas degenerações, formação de cistos, hialinização, calcificação e ossificações (Barbosa-Coutinho e Hilbig, 2006). Microscopicamente, estes tumores assemelham-se a outros tipos tumorais, tornando-se possível a diferenciação somente com o auxílio de técnicas especiais (Pitella e cols., 2011).

Os meningiomas, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), são classificados em 13 subtipos divididos em graus de malignidade de acordo com sua histologia e recorrência. Eles são estratificados em meningiomas benignos (grau I), meningiomas atípicos (grau II) e meningiomas anaplásicos (grau III) (Tabela 1). Aproximadamente 90% dos meningiomas de grau I possuem características benignas e bom prognóstico, embora possa haver recorrência tumoral em 7-20% dos casos (Pittella e cols., 2011). Cerca de 80% dos meningiomas benignos mais frequentes são pertencentes à classe meningotelial, transicional ou fibroblástica (Lantos e cols., 2002). Meningiomas atípicos (grau

II) correspondem de 5-15% dos casos, e são definidos histologicamente pelo aumento da atividade mitótica, relação núcleo/citoplasma aumentada, nucléolos proeminentes, arranjos arquiteturais difusos, necrose e alto risco de recorrência. O aparecimento de três dessas características configura quadro de meningioma atípico. Aproximadamente 1-3% dos casos são considerados meningiomas anaplásicos, caracterizando-se pela presença de 20 ou mais mitoses por 10 campos de grande aumento e aspectos citológicos compatíveis com sarcomas, carcinomas ou melanomas. Além disso, estão relacionados com pior prognóstico e tempo de sobrevida média inferior a dois anos. Nestes casos, estão associados a elevados índices de recorrência e mortalidade. (Kleihues e cols., 2000; Wrobel e cols., 2005; Santana Jr e cols, 2006; Marosi e cols., 2008; Pitella e cols., 2011).

Tabela 1: Classificação dos subtipos histológicos dos meningiomas de acordo com a OMS quanto sua histologia e grau de malignidade.

Grau	Subtipos histológicos	Comportamento biológico	Frequência (%)
I	meningotelial, fibroblástico, transicional psamomatoso, angiomatoso, microcístico, secretor, linfoplasmocítico, metaplásico	benignos	80-90%
II	atípico, meningioma de células claras, cordóide	baixa malignidade (atípicos)	5-15%
III	rabdoide, papilar, anaplásicos	malignos (anaplásicos)	1-3%

(Adaptado de Kleihues e cols., 2000; Louis e cols., 2007; Saraf e cols., 2011)

As metástases extra-cranianas são raras e descobertas acidentalmente, principalmente em casos de lesões intracranianas extensas. Observa-se metástase em 5% dos meningiomas atípicos (grau II) e em 30% dos meningiomas anaplásicos (grau III) (Enam e cols., 1996). Os sítios metastáticos mais comuns são pulmões, fígado, linfonodos cervicais e ossos (Karasik e Mullan, 1974).

O diagnóstico dos meningiomas é realizado através de exames de imagem, como tomografias computadorizadas e ressonâncias magnéticas, observando-se uma massa lobulada bem delimitada, isotensa em T1, em associação direta com a dura-máter. Essas lesões podem apresentar calcificações e impregnação homogênea do contraste, relacionando-se com edema peritumoral e em meningiomas atípicos relacionando-se com necrose, formações císticas e hemorragias. Nos ossos adjacentes à massa tumoral, usualmente, ocorrem hiperostoses e erosões (Coons e Johnson, 1994).

1.1.6. Tratamento

A ressecção cirúrgica é considerada tratamento de escolha, quando ocorre compressão de estruturas importantes decorrentes do efeito de massa tumoral. A extensão da ressecção está diretamente relacionada com a taxa de recorrência, podendo variar de 9 a 20% quando realizada ressecção completa e 18 a 50% nas ressecções incompletas (Wahab e Al-Azzawi, 2003).

A ressecção completa é um fator preditivo importante para a recorrência tumoral, seguida pelo grau do edema e invasão cerebral (Mason e cols., 2002). A cirurgia tem como objetivo principal a remoção completa do tumor, incluindo

adesão à dura-máter e infiltrações ósseas, porém, deve-se considerar o histórico do paciente, sintomatologia, desenvolvimento e acessibilidade ao tumor e o benefício clínico obtido com a cirurgia (Ausman, 2003). Na maioria dos meningiomas atípicos e anaplásicos a ressecção cirúrgica completa não é indicada, utilizando-se outros meios terapêuticos associados, como a radioterapia ou radiocirurgia (Wilson, 1994).

A radioterapia ou radiocirurgia também é considerada tratamento de escolha quando o meningioma localiza-se em regiões de difícil acesso cirúrgico ou próximos a regiões importantes do cérebro, uma vez que ainda não se encontrou terapias com base hormonal ou quimioterapias eficientes (Sanson e Cornu, 2000; Millesi e cols., 2013). Em casos de ressecção incompleta e/ou casos recidivantes a radioterapia é indicada (Uy e cols., 2002; Kokubo e cols., 2000).

A quimioterapia com hidroxiureia têm demonstrado regressão de meningiomas irresecáveis e/ou recorrentes (Mason e cols., 2002), estudos *in vitro*, utilizando culturas celulares de meningiomas e interferon- α , também demonstraram inibição no crescimento tumoral, sugerindo possível aplicação clínica, porém mais estudos confirmatórios são necessários (Koper e cols., 1991).

Atualmente, algumas diretrizes (*Central Nervous System National Comprehensive Cancer Network guidelines*) recomendam o uso de hidroxiureia, interferon- α e octreodite (Sandostatin LAR) como opções terapêuticas, apesar de poucas evidências conclusivas.

1.2. A somatostatina e seus receptores

A somatostatina foi descoberta na década de 60 durante estudos referentes à distribuição de GH-RH (Hormônio Liberador de Hormônio de Crescimento) constatando sua ação inibitória na secreção do mesmo no hipotálamo de roedores (Krulich e cols., 1968). Atualmente, a somatostatina é descrita como um peptídeo com estrutura cíclica, ligada a partir de pontes de cisteína, sendo considerada produto de uma família de múltiplos genes, localizados no cromossomo 3q28 e molécula precursora denominada como pró-somatostatina (Barnett, 2003).

Nesta molécula, em sua porção amino-terminal, encontra-se um peptídeo sinalizador composto por 24 aminoácidos (PS-24), que após processo de clivagem, origina duas isoformas bioativas semelhantes: Somatostatina-14 (isoforma predominante) e Somatostatina-28, conhecidas assim devido ao número de aminoácidos encontrados em suas moléculas (Brazeau e cols., 1973; Naylor e cols., 1983; De Herder e cols., 2003).

Constatou-se, posteriormente, ação inibitória da somatostatina sobre o Hormônio de Crescimento (GH), TSH (Hormônio Estimulante da Tireóide), ACTH (Hormônio Adrenocorticotrófico), insulina e glucagon e, ainda, regulação de anticorpos pela ativação de linfócitos B, citocinas por linfócitos T e macrófagos. A somatostatina atua também na absorção intestinal e no aumento da motilidade gastro-intestinal (Brazeau e cols., 1973; Krantics e cols., 2004; Gylfe e Tengholm, 2014).

As funções exógenas associadas à somatostatina respaldam-se na inibição da amilase, ácido hidroclorídrico, pepsinogênio, enzimas pancreáticas,

bicarbonato e bile (Epelbaum, 1986; Lamberts e cols., 1988; Schally, 1988).

Observa-se também função neuromoduladora na regulação de neurotransmissores, como a dopamina, serotonina e neuroepinefrina (Gruzka e cols., 2012; Molchan e cols., 1991). Além destas funções, a somatostatina possui ação regulatória sobre o crescimento normal das células, bem como de tumores. Essas funções são baseadas em diferentes mecanismos que envolvem paradas no ciclo celular, apoptoses, inibição de processos angiogênicos e fatores de crescimento (Theodoropoulou e Stalla, 2013) (Figura 1).

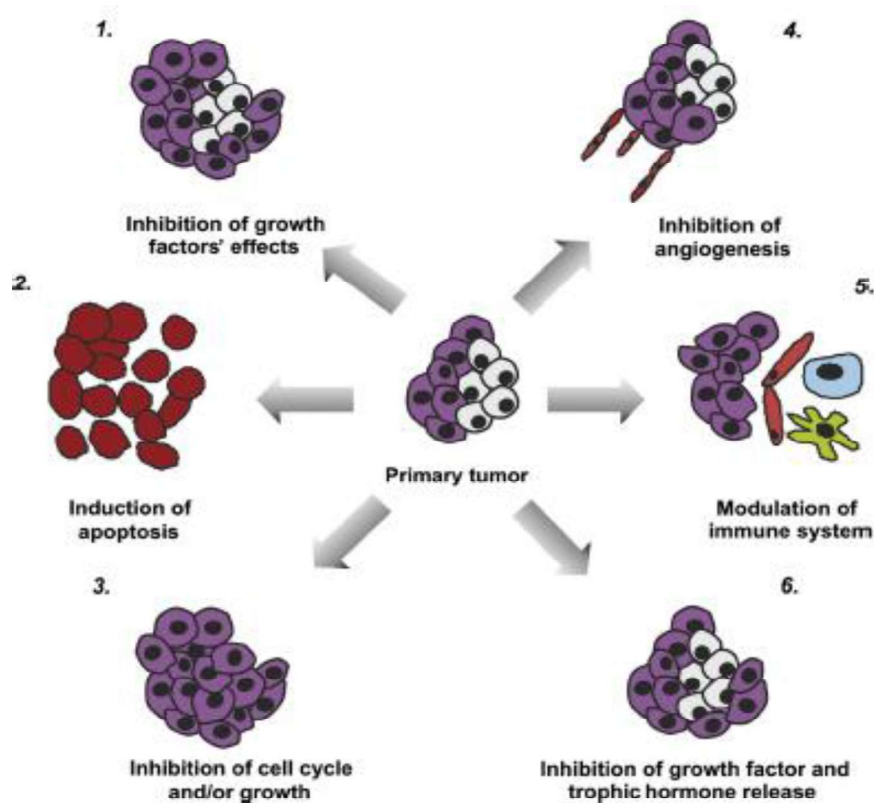


Figura 1. Ação antiproliferativa da somatostatina em células tumorais (Imagem adaptada de Theodoropoudou e Stalla, 2013).

Sintetizada por células neuroendócrinas, neuronais, inflamatórias, imunes e tumorais, a somatostatina exerce sua função fisiológica após ligação com receptores específicos presentes na membrana plasmática (Virgolin e cols., 1996). Os SSTRs pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G (proteínas ligadas ao nucleotídeo guanina) (Figura 2) (Nilsson e cols., 1998) e, são formados por sete domínios transmembranas alfa-helicoidais, onde as regiões aminoterminais localizam-se na parte externa da membrana citoplasmática e as regiões carboxiterminais internamente à membrana (Moller e cols., 2003).

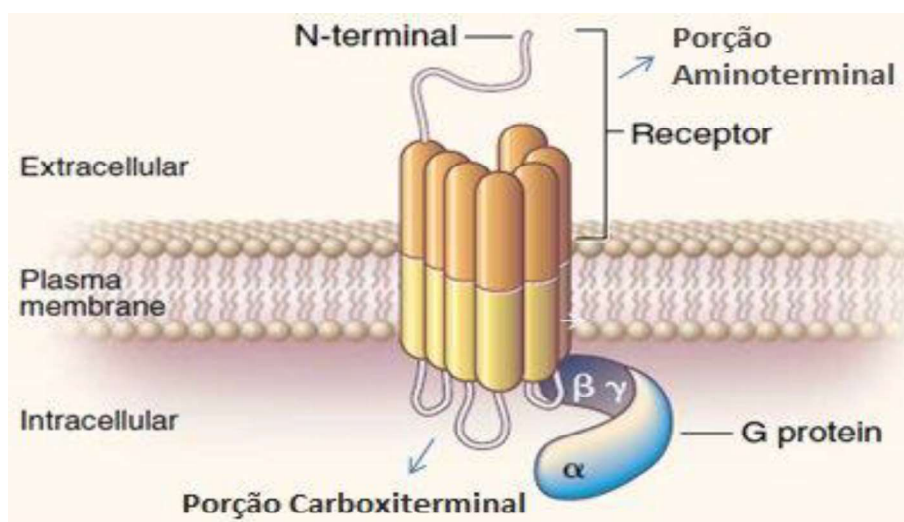


Figura 2. Representação gráfica dos receptores de somatostatina acoplados à proteína G (Imagem adaptada de Lamberts, 1996).

Em geral, os receptores possuem sequências similares (39-57%) que permitem a diferenciação em duas subclasses: SRIF-1 (originário do primeiro nome da somatostatina, Fator Inibitório da Liberação de Somatotrofina) que consiste nos subtipos SSTR2, SSTR3 e SSTR5, e SRIF-2 composta pelos

subtipos SSTR1 e SSTR4. Estas famílias também diferem em suas características farmacológicas, principalmente, em suas propriedades de ligação com análogos sintéticos da somatostatina (Bruns e cols., 2008).

Os análogos da somatostatina mais conhecidos são o octreodite, lanreotide, vapreotide e pasireotide que se ligam seletivamente à subclasse SRIF-1, com maior afinidade pelos subtipos SSTR2 e SSTR5, afinidade intermediária por SSTR3 e baixa afinidade pelos subtipos SSTR1 e SSTR4 (Moler e cols., 2003; Weckbecker e cols., 2003; Florio, 2008).

1.2.1. Receptores de somatostatina e suas características

Totalizam-se cinco isoformas conhecidas de receptores (SSTR1- SSTR5) cuja formação do complexo ligante-receptor desencadeia uma mudança conformacional da proteína e alta afinidade pelas porções triméricas da proteína G (alfa, beta e gama) (Moller e cols., 2003). O subtipo SSTR2 é um gene intrônico, ou seja, produz duas isoformas variantes (SSTR2a e SSTRb) que diferem na sensibilidade da sinalização intracelular e na sequência de aminoácidos presentes na região carboxiterminal (Patel e cols., 1993).

Codificados por genes não-alélicos distintos, estes receptores foram identificados nos cromossomos 14 (SSTR1), 17 (SSTR2), 22 (SSTR3), 20 (SSTR4) e 16 (SSTR5), com sequências similares de aminoácidos, todavia, com mecanismos de ação distintos (Yamada e cols., 1993; Demchyshyne cols., 1993; Panetta e cols., 1994). Os SSTRs foram localizados em tecidos normais do cérebro e leptomeninges, glândula pituitária anterior, tecido pancreático exócrino e endócrino, mucosa gastrointestinal e células imunológicas (Reubi e cols., 1994;

Cukiet e Lieberman, 2002) bem como em tumores neuroendócrinos, adenomas, neuroblastomas, câncer de tireoide, feocromocitoma, câncer pulmonar de pequenas células, câncer de mama, linfomas e meningiomas (Reubi e cols., 1992; Schindler e cols., 1996; Kwekkeboom e Krenning, 2002).

Observou-se que tais receptores encontram-se distribuídos de forma ampla, heterogênea e padrão de expressão, embora haja variação na expressão destes receptores entre o mesmo tipo tumoral (Florio e cols., 1996; Hofland e Lamberts, 2003). A capacidade tumoral de expressar receptores específicos em sua membrana é o alicerce fundamental na utilização de moléculas análogas à somatostatina, sendo o octreotida, o análogo de referência em tratamentos e propostas diagnósticas (Dutour e cols., 1998; Weckbecker e cols., 1992). Estas observações, em conjunto com dados pré-clínicos consistentes demonstram atividade pró apoptótica e antiproliferativa dos SSTRs, tornando-se útil na investigação farmacológica e identificação de novas moléculas com atividade antitumoral somatostatinérgica (Florio, 2008).

1.2.2. Vias de sinalização e internalização dos SSTR

Após a ativação destes receptores, a transdução de sinal ocorre através de vias intracelulares divergentes. A ação antiproliferativa da somatostatina associa-se, principalmente, à ação de enzimas tirosinas fosfatases via SSTR2 e indução da apoptose via SSTR3 (Tabela 2) (Buscail e cols., 1994; Sharma e cols., 1996).

Devido à inibição da adenilato ciclase ocorre redução da adenosina

monofosfato cíclica (AMPC) e, em virtude da hiperpolarização celular causada pela ativação dos canais de potássio que impedem o influxo de cálcio, ocorre a diminuição da exocitose e secreção hormonal (Patel, 1999).

Tabela 2. Principais vias de transdução de sinais intracelulares moduladas por SSTRs.

Vias de sinalização	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Adenilato Ciclase	↓	↓	↓	↓	↓
Troca Na^+/K^+	↓	↑↓	-	↑	-
Canais de K^+	↑	↑	↑	↑	↑
Tirosina fosfatase	↑	↑	↑	↑	↑
Canais de Ca^{2+}	↓	↓	-	-	↓
MAP cinase	↑	↑	↓	↑	↓
Fosfolipase A2	-	-	-	↑	-
Fosfolipase C/IP3	↑	↑	↑	-	↑↓

↑: ativação, ↓: inibição, -: sem efeito (Adaptado de Csaba e Dournaud, 2001; Barbieri e cols., 2012).

Devido à inibição da enzima MAP quinase (proteína quinase ativada por mitógenos) observa-se efeito antiproliferativo, pois esta é responsável pela fosforilação de proteínas envolvidas na transcrição celular. Da mesma forma, a ativação da PTPase (tirosina fosfatase), fosfolipases A2 e C/IP3 (Inositol-1,4,5-trifosfato) e a troca de sódio (Na^+) e potássio (K^+) aumentam a expressão das proteínas p21 e p27 e genes supressores tumorais, relacionando-se com a migração e adesão celular, produção de ácido araquidônico e parada no ciclo

celular na fase G1 (efeito citostático), impedindo desta forma a proliferação celular (Theodoropoulou e Stalla, 2013). A apoptose está relacionada com a aumento da expressão da enzima p53 (Patel, 1999; Barbieri e cols., 2012) mediada pela ação da enzima tirosina fosfatase. Associados às vias de ativação pró-apoptóticas, bem como de sinais anti-angiogênicos (controle indireto do crescimento tumoral), encontram-se o SSTR2 e SSTR3 (Florio, 2008).

O mecanismo de internalização dos SSTRs ocorre após a ligação receptor-ligante em áreas específicas da membrana através da ação da proteína G. A capacidade de internalização dos receptores é fundamental na eficiência do tratamento de tumores neuroendócrinos, uma vez que, permite o transporte dos análogos da somatostatina radiomarcados para o meio intracelular (Hofland e Lamberts, 2003).

Após ativação, os receptores são fosforilados por enzimas cinases e internalizados por meio de endocitose por proteínas citoplasmáticas (β -arretinas) que interrompem a ligação receptor-proteína G, caracterizando o processo de dessensibilização. Estas proteínas também permitem a ligação do receptor com o maquinário endossomal, local em que são desfosforilados, o SSTR é direcionado a compartimentos intracelulares que o conduzem ao processo de reciclagem (ressensibilização) ou degradação. A taxa de receptores reciclados ou degradados parece estar relacionada com a interação arretinas/receptor e proteínas regulatórias (ubiquitinas) (Tulipano e Schulz, 2007).

A via de sinalização intracelular ativada após esta ligação demonstrou-se distinta em diversos tipos tumorais e dependentes do padrão de distribuição e sinalização, bem como da dessensibilização, internalização e interação dos receptores (Lahlou e cols., 2004; Schonbrunn e cols., 2008). Embora o SSTR2

seja o subtipo observado com maior frequência em diversos tipos tumorais, estudo realizado por Hukovic e colaboradores (1996), demonstrou que os subtipos SSTR3 e SSTR5 apresentam maior eficiência durante processo de internalização, porém, relatou-se maior tempo de ressenbilização (*up-regulation*) dos mesmos, ao contrário do observado no subtipo SSTR2. Tal estudo também demonstrou que, após internalização, o subtipo SSTR3 não sofre processo de reciclagem, sendo direcionado à via de degradação (Hukovic e cols., 1996).

A homodimerização entre receptores de somatostatina e outras famílias de receptores acoplados à proteína G é heterogênea, ocorrendo em diversos tipos tumorais (Rocheville e cols., 2000; Durán-Prado e cols., 2008; Barbieri e cols., 2012). A formação de heterodímeros entre SSTRs (principalmente dos subtipos SSTR2 e SSTR5) e receptores dopaminérgicos é relatada em tumores de hipófise secretores de prolactina e GH (Gruska e cols., 2012), sendo assim, o uso concomitante de análogos da somatostatina e dopamina têm mostrado resultados mais eficientes nestes pacientes (Gatto e Hofland, 2011).

Em vista deste perfil de expressão, estudos experimentais visam o aperfeiçoamento da resposta terapêutica após ativação simultânea de receptores presentes no tecido, desta forma, análogos com alta afinidade para dois subtipos de receptores vêm sendo estudados, como biomoléculas BIM-23704 (SSTR1 e SSTR2), BIM-23244 (SSTR2 e SSTR5) e Dopastatina (receptores de somatostatina e dopamina) (Barbieri e cols., 2008).

1.2.3. Receptores de somatostatina em meningiomas

Vista predominância em mulheres, a relação entre meningiomas e hormônios sexuais tem sido discutida, relacionando-se, possivelmente, com a tumorigênese deste tumor (Moss e cols., 2001; Smith e cols., 2005; Custer e cols., 2006). Em estudo realizado por Sanson e Comu (2000) relatou-se que aproximadamente 2/3 dos meningiomas expressaram receptores de andrógenos e progesterona e 1/3 expressaram receptores de estrógeno. Em estudo comparativo entre meninges normais e meningiomas constatou-se ausência da enzima aromatase, porém, a mesma foi encontrada no tecido normal. Notou-se também a presença de receptores androgênicos e estrogênicos em meningiomas e ausência no tecido normal, corroborando esta relação (Leães e cols., 2010).

Associação entre a recorrência e expressão de receptores de estrogênio e progesterona, ciclina E e densidade vascular em meningiomas foram estudadas. Observou-se positividade destes receptores, porém, a densidade vascular foi o principal fator associado à recorrência tumoral, independentemente da extensão da ressecção cirúrgica e do estado hormonal (Guevara e cols., 2010).

Além dos receptores esteroides, os meningiomas expressam receptores dopaminérgicos, somatostatinérgicos e de GH (Schrell e cols., 1990; McCutcheon e cols., 2001; Schulz e cols., 2000). Há evidências na literatura de expressão tanto *in vitro* quanto *in vivo* de receptores de somatostatina em meningiomas (Reubi e cols., 1992). Contudo, existem controvérsias quanto à ação destes SSTRs perante o crescimento tumoral. Estudos *in vitro* realizados

em culturas celulares de meningiomas com o objetivo de avaliar a ação dos SSTR no controle da proliferação celular demonstraram que o tratamento com somatostatina reduziu a síntese de DNA (Kunert-Radek e cols., 1987; Arena e cols., 2004). Todavia, estudo realizado por Koper (1992) relatou a estimulação do crescimento tumoral em cultura de células de meningiomas após uso de somatostatina e seu análogo (octreodite) (Koper e cols., 1992).

A expressão destes receptores em meningiomas é detectada através de diferentes métodos científicos. Estes métodos baseiam na expressão proteica, através do uso de anticorpos específicos, como nos métodos imuno-histoquímicos, e na expressão gênica, através de técnicas de qt-PCR (reação em cadeia da polimerase em tempo real), hibridização *in situ*, *Western Blot*, entre outras (Reubi e cols., 1994; Dutour e cols., 1998; Reubi e cols., 1998; Schulz e cols., 2000; Barresi e cols., 2008).

O paralelismo entre RNAm (ácido ribonucleico mensageiro) transcrito e a expressão da proteína é de grande importância, pois a expressão de RNAm, quando detectada isoladamente pode não ser suficiente para se conhecer a expressão exata da proteína presente no tecido. É importante estabelecer a expressão proteica, uma vez que, muitos alvos terapêuticos para futuras aplicações clínicas baseiam-se na presença da proteína (Reubi e cols., 1994).

Schulz e colegas (2000) analisaram a expressão proteica destes receptores através de imuno-histoquímica demonstrando expressão de SSTR2 em 70% dos meningiomas, além disto, foram realizadas técnicas moleculares encontrando-se relação estatisticamente significativa entre a expressão proteica e gênica dos receptores, em 75% dos casos.

A maioria dos tumores neuroendócrinos expressam SSTRs em alta

densidade quando comparados com tecidos adjacentes, permitindo a visualização da localização primária do tumor bem como sítios metastáticos *in vivo*, a partir de imagens cintilográficas com a utilização de isótopos radioativos conjugados aos análogos da somatostatina (Hildebrandt e cols., 1994), permitindo maior grau de precisão diagnóstica e melhor acompanhamento terapêutico pós-cirúrgico (Krenning e cols, 1993; Henze e cols., 2001; Barbieri e cols., 2012; Lanfranchi e cols.,2013).

Contudo, em alguns casos, exames de imagem como tomografias computadorizadas ou ressonâncias magnéticas, impossibilitam a diferenciação entre tipos tumorais como neurinomas, neurofibromas e meningiomas. Desta forma, a utilização de métodos de imagem associados à presença de SSTRs facilitam a diferenciação do tumor, principalmente em casos de meningiomas de pequeno diâmetro (Henze e cols., 2001).

Agaimy e cols. (2014) realizaram estudo comparativo entre meningiomas e perineurionas, constatando associação entre SSTR2 e prolactina em 76% dos meningiomas. Este estudo demonstrou que painéis de marcadores imuno-histoquímicos também podem ser úteis na diferenciação e confirmação do diagnóstico.

1.2.4. Receptores de somatostatina e o uso de seus análogos em meningiomas

A presença dos SSTR já foi descrita em séries de tumores do SNC e periférico, incluindo meningiomas (Reubi e cols., 1994). A somatostatina endógena sofre rápida degradação plasmática (aproximadamente 2 minutos) devido à proteólise, diminuindo seu tempo de meia vida no organismo. Desta forma, peptídeos sintéticos capazes de exercer sua ação foram desenvolvidos, melhorando seu tempo de meia vida plasmática, e, conseqüentemente, prolongando sua atividade no organismo (Lamberts e cols., 1996).

Atualmente, os SSTRs têm sido de grande interesse clínico devido ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, associadas à alta expressão de receptores, em particular, o subtipo SSTR2 observado com frequência em tecidos tumorais. O análogo da somatostatina com maior relevância clínica é o análogo octreotide, cuja afinidade pelo SSTR2 é amplamente conhecida, seguida do subtipos SSTR5, SSTR3, SSTR1 e SSTR4 (Patel, 1999, Schulz e cols., 2000; Arena e cols., 2004; Taboada e cols., 2007).

Uma das principais vantagens do uso de análogos da somatostatina em meningiomas diz respeito à capacidade de localização metastática, observadas em casos de meningiomas malignos, cujas metástases pulmonares e hepáticas já foram descritas (Lanfranchi e cols., 2013). Estudos também demonstram relação entre neoplasia mamária e o surgimento de meningiomas (Sayegh e cols., 2015).

Outra função importante destes análogos está baseada na carência de terapias adjuvantes disponíveis, principalmente para pacientes com

meningiomas considerados irresssecáveis e/ou refratários à radioterapia (Chamberlain, 2012). Pacientes com meningiomas recorrentes, com confirmação da presença de receptores de somatostatina através de exames de imagem tratados com octreotide apresentaram sobrevida livre sem recorrência em 6 meses de 44% e mínima toxicidade (Chamberlain e cols., 2007). Outro estudo realizado em meningiomas recorrentes com pasireotide, análogo da somatostatina de ação prolongada e afinidade mais elevada para a maioria dos subtipos, demonstrou doença estável em 16 pacientes (73%), quanto à toxicidade, observou-se hiperglicemia em seis pacientes e aumento de lipase em dois pacientes (Norden e cols., 2011). Mais estudos referentes à utilização de análogos na somatostatina no tratamento de meningiomas recorrentes são necessários, uma vez que, os resultados permanecem inconclusivos, devido ao pouco tempo de acompanhamento e o número reduzido de pacientes.

1.3. Referências bibliográficas

Agaimy A, Buslei R, Coras R, Rubin BP, Mentzel T. Comparative study of soft tissue perineurioma and meningioma using a five-marker immunohistochemical panel. *Histopathology*. 2014 Jul;65(1):60-70.

Alvarado ES, Yáñez HH. Meningiomas recorrentes: Factores asociados. *Acta Med Per*. 2010 Mar;27(1):12-21.

Arena S, Barbieri F, Thellung S, Pirani P, Corsaro A, Villa V et al. Expression of somatostatin receptor mRNA in human meningiomas and their implication in in vitro antiproliferative activity. *J Neurooncol*. 2004 Jan;66(1-2):155-66.

Ausman JI. Meningiomas--the future: is 2020 here? *Surg Neurol*. 2003 Feb;59(2):140-1.

Barbieri F, Bajetto A, Pattarozzi A, Gatti M, Würth R, Thellung S et al. Peptide receptor targeting in cancer: the somatostatin paradigm. *Int J Pept*. 2012 Dec 28; 2013:9262-95.

Barbieri F, Pattarozzi A, Gatti M, Porcile C, Bajetto A, Ferrari A et al. Somatostatin receptors 1, 2, and 5 cooperate in the somatostatin inhibition of C6 glioma cell proliferation in vitro via a phosphotyrosine phosphatase-eta-dependent inhibition of extracellularly regulated kinase-1/2. *Endocrinology*. 2008 Sep;149(9):4736-46.

Barbosa-Coutinho LM, Hilbig, A. Patologia dos Meningiomas. In: Aguiar PHP, Ramina R; Veiga JCE; Tella Jr O. Meningiomas – Diagnóstico e tratamento clínico e cirúrgico – aspectos gerais. 1ª edição. Brasil: Revinter; 2006. p. 11-14.

Barnett P. Somatostatin and somatostatin receptor physiology. *Endocrine*. 2003; 20(3):255-64.

Barresi V, Alafaci C, Salpietro F, Tuccari G. Sstr2A immunohistochemical expression in human meningiomas: is there a correlation with the histological grade, proliferation or microvessel density? *Oncol Rep*. 2008 Sep;20(3):485-92.

Bitzer M, Wöckel L, Morgalla M, Keller C, Friese S, Heiss E, et al. Peritumoural brain oedema in intracranial meningiomas : influence of tumour size, location and histology. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139(12):1136-42.

Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 1973 Jan 5;179(4068):77-9.

Breder CD, Yamada Y, Yasuda K, Seino S, Saper CB, Bell GI. Differential expression of somatostatin receptor subtypes in brain. *J Neurosci*. 1992 Oct;12(10):3920-34.

Bruns C, Lewis I, Briner U, G Meno-Tetang, G Weckbecker. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antiseecretory profile. *Eur J Endocrinol*. 2002 May 1;146: 707-16.

Bural GG, Lieberman F, Mountz JM. Use of ¹¹¹In-pentetreotide scan in a subject with treatment refractory atypical meningioma. *Clin Nucl Med*. 2014 Apr; 39(4):342-5.

Buscail L, Delesque N, Estève JP, Saint-Laurent N, Prats H, Clerc Pet al. Stimulation of tyrosine phosphatase and inhibition of cell proliferation by somatostatin analogues: mediation by human somatostatin receptor subtypes SSTR1 and SSTR2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Mar 15;91(6):2315-9.

Carroll RS, Zhang J, Dashner K, Black PM. Progesterone and glucocorticoid receptor activation in meningiomas. *Neurosurgery*. 1995 Jul;37(1):92-7.

Carroll RS, Schrell UM, Zhang J, Dashner K, Nomikos P, Fahlbusch R, et al. Dopamine D1, dopamine D2, and prolactin receptor messenger ribonucleic acid expression by the polymerase chain reaction in human meningiomas. *Neurosurgery*. 1996 Feb;38(2):367-75.

Cea-Soriano L, Wallander MA, Rodríguez LAG. Epidemiology of meningioma in the United Kingdom. *Neuroepidemiology* 2012;39:27–34.

Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE. Recurrent meningioma: Salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology* 2007 Sep 4;69(10): 969-73.

Chamberlain MC. The role of chemotherapy and targeted therapy in the treatment of intracranial meningioma. *Curr Opin Oncol*. 2012 Nov;24(6):666-71.

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

Coons SW, Johnson PC. Pathology of primary intracranial malignant neoplasm. In: Morantz RA, Walsh JW. (eds). *Brain tumors: a comprehensive text*. New York, Mercel Dekker;1994.p.45-108.

Csaba Z, Dournaud P. Cellular biology of somatostatin receptors. *Neuropeptides*. 2001 Feb;35(1):1-23.

Custer B, Longstreth WT Jr, Phillips LE, Koepsell TD, Van Belle G. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer*. 2006 Jun 7;6:152-55.

Davis FG, Kupelian V, Freels S, McCarthy B, Surawicz T. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by behavior and major histology groups. *Neuro Oncol*. 2001 Jul;3(3):152-8.

De Herder WW, Hofland LJ, van der Lely AJ, Lamberts SW. Somatostatin receptors in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2003 Dec;10(4):451-8.

Demchyshyn LL, Srikant CB, Sunahara RK, Kent G, Seeman P, Van Tol HH, Panetta R, Patel YC, Niznik HB. Cloning and expression of a human somatostatin-14-selective receptor variant (somatostatin receptor 4) located on chromosome 20. *Mol Pharmacol*. 1993 Jun;43(6):894-901.

Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*. 2012 Nov;14 Suppl 5:v1-49.

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

Dutour A, Kumar U, Panetta R, Ouafik L, Fina F, Sasi Ret al. Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors. *Int J Cancer*. 1998 May 29;76(5):620-7.

Epelbaum J. Somatostatine in the central nervous system: physiology and pathological modification. *Prog Neurobiol*. 1986;27(1):63-100.

Florio T, Schettini G. Multiple intracellular effectors modulate physiological functions of the cloned somatostatin receptors. *J Mol Endocrinol*. 1996 Oct;17(2):89-100.

Florio T. Somatostatin/somatostatin receptor signalling: phosphotyrosine phosphatases. *Mol Cell Endocrinol*. 2008 May 14;286(1-2):40-8.

Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jul 21;102(14):1083-95.

Friend KE, Radinsky R, McCutcheon IE. Growth hormone receptor expression and function in meningiomas: effect of a specific receptor antagonist. *J Neurosurg*. 1999 Jul;91(1):93-9.

Gatto F, Hofland LJ. The role of somatostatin and dopamine D2 receptors in endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Dec 1;18(6):233-51.

Goodyer CG, Grigorakis SI, Patel YC, Kumar U. Developmental changes in the expression of somatostatin receptors (1-5) in the brain, hypothalamus, pituitary and spinal cord of the human fetus. *Neuroscience*. 2004;125(2):441-8.

Guevara P, Escobar-Arriaga E, Saavedra-Perez D, Martinez-Rumayor A, Flores-Estrada D, Rembao D et al. Angiogenesis and expression of estrogen and progesterone receptors as predictive factors for recurrence of meningioma. *J Neurooncol*. 2010 Jul;98(3):379-84.

Gylfe E, Tengholm A. Neurotransmitter control of islet hormone pulsatility. 2014 Set;16(1):102-10.

Hakin-Smith V, Battersby RD, Maltby EL, Timperley WR, Royds JA. Elevated p53 expression in benign meningiomas protects against recurrence and may be indicative of senescence. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2001 Dec 21;27(1):40-9.

Henze M, Schuhmacher J, Hipp P, Kowalski J, Becker DW, Doll J et al. PET imaging of somatostatin receptors using [68GA]DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients with meningiomas. *J Nucl Med*. 2001 Jul;42(7):1053-6.

Hilbig A, Barbosa-Coutinho LM. Meningiomas and hormonal receptor: immunohistochemical study in typical and non typical tumors. *Arq Neuro Psiquiatr*. 1998 Jun;56(2):193-98.

Hildebrandt G, Scheidhauer K, Luyken C, Schicha H, Klug N, Dahms P. High Sensitivity of the in vivo Detection of Somatostatin Receptors by Indium (DTPA-Octreotide)-Scintigraphy in Meningioma Patients. *Acta Neurochirurgica*. 1994;126(2):63-71.

Hofland LJ, Lamberts SW. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocr Rev*. 2003 Feb;24(1):28-47.

Hukovic N, Panetta R, Kumar U, Patel YC. Agonist-dependent regulation of cloned human somatostatin receptor types 1-5 (hSSTR1-5): subtype selective internalization or upregulation. *Endocrinology*. 1996 Sep;137(9):4046-9.

Ikeda K, Kashiwara H, Hosozawa K, Kozo A, Tamura M, Iwamoto K, Ito H, Kawase Y, Iwasaki Y. Clinicoradiological studies and frequency of incidental meningiomas on brain check-up. *Brain Nerve*. 2008 Mar;60(3):273-8.

Jääskeläinen J, Haltia M, Laasonen E, Wahlström T, Valtonen S. The growth rate of intracranial meningiomas and its relation to histology. An analysis of 43 patients. *Surg Neurol*. 1985 Aug;24(2):165-72.

Jääskeläinen J. Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol*. 1986 Nov;26(5):461-9.

Kalkanis SN, Carroll RS, Zhang J, Zamani AA, Black PM. Correlation of vascular endothelial growth factor messenger RNA expression with peritumoral vasogenic cerebral edema in meningiomas. *J Neurosurg*. 1996 Dec;85(6):1095-101.

Karasik JL, Mullan SF. A survey of metastatic meningiomas *J Neurosurg*. 1974 Feb;40(2):206-12.

Kasuya H, Kubo O, Kato K, Kirschek B. Histological characteristics of incidentally-found growing Meningiomas. *J Medical Investig*. 2012 Jan 20;59(3-4):241-5.

Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization classification of tumors. *Cancer*. 2000 Mar 23;88(12):2887.

Kokubo M, Shibamoto Y, Takahashi JA, Sasai K, Oya N, Hashimoto N et al. Efficacy of conventional radiotherapy for recurrent meningioma. *J Neurooncol*. 2000 May;48(1):51-5.

Konstantinidou A, Korkolopoulou P, Patsouris E, Mahera H, Hranioti S, Kotsiakis X et al. Apoptosis detected with monoclonal antibody to single-stranded DNA is a predictor of recurrence in intracranial meningiomas. *J Neurooncol*. 2001 Oct;55(1):1-9.

Koper JW, Markstein R, Kohler C, Kwekkeboom DJ, Avezaat CJ, Lamberts SW et al. Somatostatin inhibits the activity of adenylate cyclase in cultured human meningioma cells and stimulates their growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Mar;74(3):543-7.

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

Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo H. Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *J Neurooncol*. 2006 Oct;80(1):1-7.

Krantics S, Goddard I, Saveanu A, Giannetti N, Fombonne J, Cardoso A et al. Review: Novel modalities of somatostatin actions. *Eur J Endocrinol*. 2004 Dec;151(6):643-55.

Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*. 1993 Aug;20(8):716-31.

Krulich L, Dhariwal AP, McCann SM. Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. *Endocrinology*. 1968 Oct;83(4):783-90.

Kulaksiz H, R Eissele, D Rössler, S Schulz, V Höllt, Y Cetin et al. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut*. 2002 Jan;50(1):52-60.

Kunert-Radek J, Stepien H, Radek A, Pawlikowski M. Somatostatin suppression of meningioma cell proliferation in vitro. *Acta Neurol Scand*. 1987 Jun;75(6):434-6.

Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg*. 2000 May;92(5):766-70.

Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Somatostatin receptor imaging. *Semin Nucl Med*. 2002 Apr;32(2):84-91.

Lahlou H, Guillermet J, Hortala M, Vernejoul F, Pyronnet S, Bousquet C et al. Molecular signaling of somatostatin receptors. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Apr;1014:121-31.

Lamberts SW, Pieters GF, Metselaar HJ, Ong GL, Tan HS, Reubi JC. Development of resistance to a long-acting somatostatin analogue during treatment of two patients with metastatic endocrine pancreatic tumours. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1988 Dec;119(4):561-6.

Lamberts SW, Van der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med*. 1996 Jan 25;334(4):246-54.

Lamszus K. Meningioma pathology, genetics, and biology. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 Apr;63(4):275-86.

Lanfranchi M, Nikpoor N. Detection of meningioma metastasis to liver and lung using somatostatin receptor scintigraphy. *Clin Nucl Med*. 2013 Aug;38(8):668-70.

Lantos OL, Louis DN, Rosenblum MK, Kleihues P. Tumours of the nervous system. In: Graham DI, Lantos PL, editors. *Greenfields Neuropathology*. London: Arnold; 2002. p.767.

Leães CG, Meurer RT, Coutinho LB, Ferreira NP, Pereira-Lima JF, da Costa Oliveira M. Immunohistochemical expression of aromatase and estrogen, androgen and progesterone receptors in normal and neoplastic human meningeal cells. *Neuropathology*. 2010 Feb 1;30(1):44-9.

Lobato RD, Alday R, Gómez PA, Rivas JJ, Domínguez J, Cabrera A, et al. Brain oedema in patients with intracranial meningioma. Correlation between clinical, radiological, and histological factors and the presence and intensity of oedema. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138(5):485-93.

Lomas J, Bello MJ, Alonso ME, Gonzalez-Gomez P, Arjona D, Kusak ME, et al. Loss of chromosome 22 and absence of NF2 gene Mutation in a case of multiple meningiomas. *Hum Pathol*. 2002 Mar;33(3):375-8.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 2007 Aug;114(2):97-109.

Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Mar 14;67(2):153-71.

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

Mattei TA, Aguiar PH, Morais DG, Ramina R, Vinko P. Critérios de malignidade em meningiomas. *J Bras Neurocirurg*. 2003;14(3):105-14.

McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Hill H, Li J, Bennett WF, Scarlett JA, Friend KE. Antitumor activity of the growth hormone receptor antagonist pegvisomant against human meningiomas in nude mice. *J Neurosurg*. 2001 Mar;94(3):487-92.

Millesi M, Kueb M, Widhalm G, Knosp E. Current Surgical Strategies in the Treatment of Intracranial Meningiomas. *Eur Assoc NeuroOncol Mag*. 2013; 3(3):112–7.

Molchan SE, Lawlor BA, Hill JL, Martinez RA, Davis CL, Mellow AM. CSF monoamine metabolites and somatostatin in Alzheimer's disease and major depression. *Biol Psychiatry*. 1991 Jun 1;29(11):1110-8.

Moller LN, Stidsen CE, Hartmann B, Holst JJ. Review: Somatostatin receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2003 Set;1616(1):1-84.

Moss J, DeCastro R, Patronas NJ, Taveira-DaSilva A. Meningiomas in lymphangioleiomyomatosis. *JAMA*. 2001 Oct 17;286(15):1879-81.

Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Llana JF. Incidental meningiomas in autopsy study. *Surg Neurol*. 1987 Apr;27(4):319-22.

Naylon SL, Sakaguchi AY, Shen LP, Bell GI, Rutter TB. Polymorphic human somatostatin gene is located on chromosome 3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983 May;80(9):2686-9.

Niirö M, Yatsushiro K, Nakamura K, Kawahara Y, Kuratsu J. Natural history of elderly patients with asymptomatic meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Jan;68(1):25-8.

Nilsson O, Kölbj L, Wängberg B, Wigander A, Billig H, William-Olsson L et al. Comparative studies on the expression of somatostatin receptor subtypes, outcome of octreotide scintigraphy and response to octreotide treatment in patients with carcinoid tumours. *Br J Cancer*. 1998 Feb;77(4):632-7.

Olivero WC, Lister JR, Elwood PW. The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients. *J Neurosurg*. 1995 Aug;83(2):222-4.

Panetta R, Patel YC. Expression of mRNA for all five human somatostatin receptors (hSSTR1-5) in pituitary tumors. *Life Sci*. 1994 Dec 23;56(5):333-42.

Patel YC, Greenwood M, Kent G, Panetta R, Srikant CB. Multiple gene transcripts of the somatostatin receptor SSTR2: tissue selective distribution and cAMP regulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993 Apr 15;192(1):288-94.

Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol.* 1999 Jul;20(3):157-98.

Pereira-Filho NA, Soares FP, Chemale IM, Barbosa-Coutinho LM. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2010 Jun; 68(3):346-48.

Pitella JR, S; Hahn, MD; Chimelli, L; Grinberg, LT; Andrade, MPG, Heisen, H; Neder, L *Sistema Nervoso.* In: Luigi; Brasileiro Filho G, editor. *Patologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p. 1008-9.

Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, Tokunaga M, Tokuoka S, Mabuchi K. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Oct 16;94(20):1555-63.

Rao G, Giordano SH, Liu J, McCutcheon IE. The association of breast cancer and meningioma in men and women. *Neurosurgery.* 2009 Sep;65(3):483-9.

Reubi JC, Maurer R, Klijn JG, Stefanko SZ, Foekens JA, Blaauw G, et al. High incidence of somatostatin receptors in human meningiomas: biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Aug;63(2):433-8.

Reubi JC, Laissue J, Krenning E, Lamberts SWJ. Somatostatin receptors in human cancer: Incidence, characteristics, functional correlates and clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1992 Sep;43(1-3):27-35.

Reubi JC, Schaer JC, Waser B, Mengod G. Expression and localization of somatostatin receptor SSTR1, SSTR2 and SSTR3 messenger RNAs in primary human tumors using in situ hybridization. *Cancer.* 1994 Jul 1;54(13):3455-9.

Reubi JC, Kappeler A, Waser B, Laissue J, Hipkin RW, Schonbrunn A. Immunohistochemical localization of somatostatin receptors sst2A in human tumors. *Am J Pathol.* 1998 Jul;153(1):233-45.

Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol.* 2006 Dec;5(12):1045-54.

Rocheville M, Lange DC, Kumar U, Sasi R, Patel RC, Patel YC. Subtypes of the somatostatin receptor assemble as functional homo- and heterodimers. *J Biol Chem.* 2000 Mar 17;275(11):7862-9.

Roser F, Nakamura M, Bellinzona M, Rosahl SK, Ostertag H, Samii M. The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *J Clin Pathol.* 2004 Oct;57(10):1033-7.

Sanson M, Cornu P. Biology of meningiomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2000;142(5):493-505.

Santana Júnior PA, Marie SKN, Aguiar PHP. Biologia molecular dos meningiomas: muitas incógnitas a serem esclarecidas. J Bras Neurocirurg. 2002;13(3):81-6.

Santana Júnior PA, Marie SKN, Aguiar PHP. Biologia molecular dos meningiomas: um caminho promissor para a sua abordagem? In: Aguiar PHP, Ramina R; Veiga JCE; Tella Jr O. Meningiomas – Diagnóstico e tratamento clínico e cirúrgico – aspectos gerais. 1ª edição. Brasil: Revinter; 2006. p. 11-14.

Saraf S, McCarthy BJ, Villano JL. Update on meningiomas. Oncologist. 2011 Nov;16(11):1604-13.

Schally AV. Oncological applications of somatostatin analogues. Cancer Res. 1988 Dec 15;48(24):6977-85.

Sayegh ET, Burch EA, Henderson GA, Oh T, Bloch O, Parsa AT. Tumor-to-tumor metastasis: Breast carcinoma to meningioma. J Clin Neurosci. 2015 Feb; 22(2):268-74.

Schindler M, Humphrey PP, Emson PC. Somatostatin receptors in the central nervous system. Prog Neurobiol. 1996 Sep;50(1):9-47.

Schonbrunn A. Selective agonism in somatostatin receptor signaling and regulation. Mol Cell Endocrinol. 2008 May 14;286(1-2):35-9.

Schrell UM, Fahlbusch R, Adams EF, Nomikos P, Reif M. Growth of cultured human cerebral meningiomas is inhibited by dopaminergic agents. Presence of high affinity dopamine-D1 receptors. J Clin Endocrinol Metab. 1990 Dec;71(6):1669-71.

Sharma K, Patel YC, Srikant CB. Subtype-selective induction of wild-type p53 and apoptosis, but not cell cycle arrest, by human somatostatin receptor 3. Mol Endocrinol 1996 Dec;10(12):1688-96.

Smith JS, Quiñones-Hinojosa A, Harmon-Smith M, Bollen AW, McDermott MW. Sex steroid and growth factor profile of a meningioma associated with pregnancy. Can J Neurol Sci. 2005 Feb;32(1):122-7.

Schulz S, Pauli SU, Schulz S, Dietzmann K, Firsching R, Holtt V. Immunohistochemical Determination of Five Somatostatin Receptors in Meningioma Reveals Frequent Overexpression of Somatostatin Receptor Subtype sst2A. Clin Cancer Res. 2000 May;6(5):1865-74.

Taboada GF, Luque RM, Bastos W, Guimarães RF, Marcondes JB, Chimelli LMet al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtype (SSTR1-5) gene expression levels in somatotropinomas and non-functioning pituitary adenomas. Eur J Endocrinol. 2007 Jan;156(1):65-74.

Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. *Front Neuroendocrinol*. 2013 Aug;34(3):228-52.

Tulipano G, Schulz S. Novel insights in somatostatin receptor physiology. *Eur J Endocrinol*. 2007 Apr;156(1):3-11.

Uy NW, Woo SY, Teh BS, Mai WY, Carpenter LS, Chiu JK et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Aug 1;53(5):1265-70.

Virgolin I, Angelberger P, Li S, Yang Q, Kurtaran A, Raderer M et al. In vitro and in vivo studies of three radiolabelled somatostatin analogues: 123I-octreotide (OCT), 123I-Tyr-3-OCT and 111In-DTPA-D-Phe-1-OCT. *Eur J Nucl Med*. 1996 Oct; 23(10):1388-99.

Wahab M, Al-Azzawi F. Meningioma and hormonal influences. *Climacteric*. 2003 Dec;6(4):285-92.

Wang S, Yang W, Deng J, Zhang J, Ma F, Wang J. Correlation between 99mTc-HYNIC-octreotide SPECT/CT somatostatin receptor scintigraphy and pathological grading of meningioma. *J Neurooncol*. 2013 Jul;113(3):519-26.

Weckbecker G, Lewis I, Albert R, Schmid HA, Hoyer D, Bruns C. Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects. *Nat Rev Drug Discov*. 2003 Dec;2(12):999-1017.

Weckbecker G, Liu R, Tolcsvai L, Bruns C. Antiproliferative effects of the somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995) on ZR-75-1 human breast cancer cells in vivo and in vitro. *Cancer Res*. 1992 Sep 15;52(18):4973-8.

Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol*. 2010 Sep 7;99(3):307-14.

Wigertz A, Lönn S, Hall P, Auvinen A, Christensen HC, Johansen C et al. Reproductive factors and risk of meningioma and glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Oct;17(10):2663-70.

Wilson CB. Meningiomas: genetics, malignancy, and the role of radiation in induction and treatment. The Richard C. Schneider Lecture. *J Neurosurg*. 1994 Nov;81(5):666-75.

Wrobel G, Roerig P, Kokocinski F, Neben K, Hahn M, Reifenberger G et al. Microarray-based gene expression profiling of benign, atypical and anaplastic meningiomas identifies novel genes associated with meningioma progression. *Int J Cancer*. 2005 Mar 20;114(2):249-56.

Yamada Y, Kagimoto S, Kubota A, Yasuda K, Masuda K, Someya Y et al. Cloning, functional expression and pharmacological characterization of a fourth

2. Objetivos

Geral

Avaliar a presença de receptores de somatostatina (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 e SSTR5) em meningiomas, através de método imuno-histoquímico.

Específicos

- a) Relacionar os resultados encontrados com as variáveis: idade, sexo, localização tumoral e graduação anátomo-patológica.
- b) Associar a expressão imuno-histoquímica de SSTR de acordo com o tipo de ressecção cirúrgica realizada.
- c) Associar a expressão imuno-histoquímica de SSTR e o seguimento clínico dos pacientes.

3. Artigo redigido em inglês

Immunohistochemical expression of five somatostatin receptors (SSTR1-SSTR5) in meningiomas: coexpression of SSTRs, follow-up, gender, tumor grade, age, localization and recurrence tumoral

Camila Batista de Oliveira Silva^{1,2}, Bárbara Roberta Ongaratti^{1,2}, Geraldine Trott^{1,2}, Taiana Haag^{1,2}, Nelson Pires Ferreira², Carolina Garcia Soares Leães^{1,2}, Julia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima^{1,2}, and Miriam da Costa Oliveira^{1,2}

¹ Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Rua Sarmento Leite, 245 – CEP 90050-170, Porto Alegre, RS, Brazil.

² Neuroendocrinology Center, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre/UFCSPA, Rua Professor Annes Dias, 285 – CEP 90020-090, Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author:

Camila Batista de Oliveira Silva

Rua Vinte e Quatro de Outubro, 1347/15

CEP 90510-003, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: + 55 51 8313.2778

E-mail: mila_batistaa@hotmail.com

Running title: Somatostatin receptors in meningiomas

ABSTRAC

Meningiomas are benign brain tumors that are usually to recur. Studies have shown *in vitro* and *in vivo* that meningiomas, regardless of histology and classification, express somatostatin receptors (SSTRs). We investigated the immunohistochemical expression of five SSTR subtypes (SSTR1-SSTR5) in tumor tissue sections from 60 patients with diagnosis of meningioma who underwent surgical resection and relating it to patient age and sex, tumor histology, location, regrowth/recurrence and follow-up. Mean (SD) patients age was 53.18 (12.6) years and 44 were women (73,3%). According to the WHO histological grading criteria, 47 (78.3%) meningiomas were grade I, 11 (18.3%) were grade II, and 2 (3.3%) were grade III. All five SSTRs were expressed in our sample, at frequencies ranging from 61.6 to 100%, with a predominance of SSTR2. SSTR5 was more frequently expressed in tumors benign than in tumors malignant ($P < 0.013$). Recurrence-free survival rate at 2 years was 75.2%. There were no significant differences in SSTR expression regarding age, sex, tumor location and regrowth/recurrence. SSTR expression was detected at a significant frequency in this series. SSTR5 showed higher expression in tumors benign. supporting the use of these SSTRs in diagnostic of meningiomas and their influence in process of tumorigenesis in meningiomas recurrence.

Key words: Immunohistochemistry –Meningioma – Somatostatin Receptors - Recurrence

INTRODUCTION

Meningiomas are slow-growing, usually benign brain tumors that are likely to recur [1]. According to a study conducted from 2005 to 2009 by the Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), approximately 7.22 per 100,000 population develop this type of tumor, accounting for 35% of all intracranial tumors. The prevalence rate for meningiomas is 50.4 per 100,000, with a marked increase in incidence rates after age 65, being more common in women (ratio of 2:1) [2].

Tumor growth is closely related to hormonal factors [3]. It is known that meningiomas express estrogen and progesterone receptors [4], androgens [5], and non-steroid hormones, including somatostatin [6]. Somatostatin performs its physiological functions by binding to specific receptors (SSTR1 - SSTR5), which have been described in most central nervous system and neuroendocrine tumors [7-10].

Standard treatment (surgical resection and radiotherapy) is recommended for patients with meningiomas, which, in most cases, is effective in inhibiting tumor growth. However, treatment options for tumor recurrence after surgery or tumors refractory to radiotherapy are limited, posing a challenge for existing therapeutic approaches [11].

This study aimed to increase knowledge of protein expression by investigating the immunohistochemical expression of five somatostatin receptor (SSTR) subtypes in meningiomas and relating it to patient age and sex, tumor histology, location, regrowth/recurrence and follow-up.

MATERIAL AND METHODS

The study sample included tumor tissue specimens obtained from 60 patients with an anatomopathologic diagnosis of meningioma who underwent surgical resection performed by the same surgeon (NPF) at Hospital São José, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, Southern Brazil, between July 2013 and August 2014. Tumors were classified according to the World Health Organization (WHO) criteria for histological subtypes and tumor grading (grade I-III). Patient's medical records were reviewed for data collection, and 38 patients were followed-up. The study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brazil (protocol No. 611.402), and conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study, and the privacy and data confidentiality of patients were preserved.

Immunohistochemistry

For immunohistochemical analysis, tumor tissue sections were fixed in 10% buffered formalin and embedded in paraffin. The blocks were sectioned at 4 μ m, deparaffinized, and rehydrated. The labeled streptavidin-biotin method (LSAB kit + Peroxidase; Dako, Carpinteria, CA, USA) was used for SSTR detection, employing the following primary antibodies: SSTR1: polyclonal anti-SSTR1 (1:300 dilution; Chemicon, USA, Catalog No. AB9283); SSTR2: polyclonal anti-SSTR2 (1:100 dilution; Abcam, USA, Catalog No. AB140933); SSTR3: polyclonal

anti-SSTR3 (1:400 dilution; Chemicon, USA, Catalog No. AB9285); SSTR4: polyclonal anti-SSTR4 (1:400 dilution; Chemicon, USA, Catalog No. AB9487); and SSTR5: polyclonal anti-SSTR5 (1:100 dilution; Chemicon, USA, Catalog No. AB9287). Normal human pituitary tissue was used as a positive control. As a negative control, the primary antibodies were replaced with saline. Immunohistochemical staining patterns were assessed as described previously [8]. Briefly, the presence or absence of staining and the depth of color were noted. The depth of color was recorded as pale, medium, or dark according to how easily it was seen. The tumors were then categorized as weak, moderate, or strong stainers according to the following criteria: (a) strong (+++), dark staining at the plasma membrane that is easily visible with a low-power objective; (b) moderate (++), medium staining that is visible with a low-power objective; (c) weak (+), pale staining that is not easily seen under a low-power objective; and (d) negative (-), tumors that show none of the above. Specimens were analyzed by two independent observers, using light microscopy.

Statistical analysis

Data are expressed as mean (SD) for continuous variables, and as relative frequency and percentage for categorical variables. Associations between SSTRs were analyzed using the chi-square test or Fisher's exact test as appropriate. The Kaplan-Meier method was used to estimate the rate of survival free of recurrence. The level of significance was set at 5%. Data analysis was carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 19.0; IBM Corp., USA).

RESULTS

Of 60 patients, 44 were women (73.3%), with a female-to-male ratio of approximately 3:1. Mean (SD) patient age was 53.18 (12.6) years. According to the WHO grading scheme, 47 (78.3%) meningiomas were grade I, 11 (18.3%) were grade II, and 2 (3.3%) were grade III. The most prevalent histological subtypes were meningothelial (25, 41.5%), transitional (9, 15%), psammomatous (6, 10%), and atypical (11, 18.3%) (Table 1). Regarding meningioma location, 82.1% were located in region supratentorial and 17.9% located in region infratentorial, with no statistically significant difference in SSTR expression.

Table 2 shows the expression immunohistochemical in meningiomas analyzed. SSTR2 immunohistochemical expression was detected in 100% of cases, followed by SSTR3 in 80.6%, SSTR5 in 78.3%, SSTR4 in 68.3%, and SSTR1 in 61.6%. SSTR2 overexpression was detected in 100% of grade II and in 87.2% of grade III meningiomas. Table 3 shows the expression of all five SSTR subtypes according to tumor grade. SSTR5 expression was observed in 41/47 (87.3%) grade I and in 5/11 (45.5%) grade II meningiomas ($P < 0.013$). There were no statistically significant differences between the other SSTR subtypes regarding tumor grade, age, sex, or location.

Statistically significant associations between SSTR subtypes were observed, with strong immunopositivity for SSTR2 and SSTR5 (38.3%, $P < 0.007$) and SSTR2 and SSTR3 (68.3%, $P < 0.014$). Both associations were more commonly found in grade I meningiomas.

Surgical resection was performed in all 60 patients, but medical record data on the type of resection were available only for 45 patients. Of these, 30

(66.7%) underwent complete resection and 15 (33.3%) underwent partial resection. Among the 30 patients that underwent complete resection, 22, 7, and 1 were grade I, II and III, respectively. For the patients that underwent partial resection, 13 were grade I and 2 were grade II.

Medical record data on clinical follow-up were available only for 38 patients. The median follow-up was 18 months (range 6-84 months). According to Kaplan-Meier analysis, the rate of survival free of recurrence at 2 years was 75.2% (Figure 1). Among these 38 patients, 5 (13%) died due to postoperative complications, 26 (78%) had stable disease without tumor recurrence or regrowth and 7 (21%) showed meningioma recurrence or regrowth (6 and 1 who had previously underwent partial and total resection, respectively). The patient with recurrence had grade III and patients with regrowth tumor, 5 had grade I, and 1 grade II. Of these, 4 are being followed-up, 1 received radiotherapy and 1 had 3 resections. There was no statistical difference between the five SSTRs and type of surgical resection and tumor regrowth/recurrence (Table 4).

DISCUSSION

The present study analyzed a representative series of meningiomas that is consistent with data reported in the literature regarding peak incidence age and female prevalence, supratentorial location, and higher incidence of grade I tumors [2,12-14]. The median follow-up of 33 patients was 18 months (interquartile range, 9.5-28 months), which is in agreement with previous studies of 26 patients [15] and 10-years follow-up [16]. Tumor recurrence/regrowth was observed in 18.4% (7/38) of cases, supporting the results of earlier studies that have shown recurrence rates ranging from 6 to 39% [16,17].

Regarding recurrence-free survival, a survival rate of 75.2% was observed at 2 years in the present study, which is consistent with reports of survival rates ranging from 67.8 to 97% at 2-10 years [17-19]. In this series of meningiomas, there were no statistically significant differences in SSTR expression regarding patient age and sex or tumor location and recurrence, which is in agreement with previous studies [20-21].

A statistically significant association was found for completely resected meningiomas without tumor recurrence. Recurrence was reported in only one patient with grade III tumor, supporting previous findings that more aggressive meningiomas are associated with an increased risk of recurrence [22-25]. High expression of SSTR2 (100%) and SSTR3 (87%) was demonstrated in partially resected meningiomas with tumor regrowth. There are no data in the literature on immunohistochemical expression of SSTRs recurrent meningiomas, thereby hindering a proper comparison of the results.

Meningiomas express SSTRs on their surface, with a predominance of the

SSTR2 subtype. However, it's *in vitro* mechanism of action remains unclear [9]. In our series of meningiomas, positivity was observed for all five SSTR subtypes, with strong positivity for SSTR2 in 100% of cases, which is consistent with the results obtained by Wang et al [26], suggesting that SSTRs may serve as a basis for future therapeutic applications. SSTR1 and SSTR2 expression was also detected in endothelial cells, a finding consistent with the results of Taniyama et al [27], who demonstrated the expression of SSTRs not only in parenchymal cells but also in lymphocytes, fibroblasts, and endothelial cells.

In our series, SSTR2 expression was detected in grade I, II, and III meningiomas, with no correlation between tumor grade, which is in agreement with the findings of Arena et al [9]. However, studies have demonstrated SSTR2 expression in grade II and III meningiomas [26,28,29]. Unlike the results obtained by Durand et al [24], who detected higher SSTR2 expression in meningothelial meningiomas, suggesting the possibility of a different tumorigenesis process in this histological subtype, we found no statistical difference between the expression of SSTRs and histological subtypes. In the present analysis, SSTR2 expression was not considered predictive of malignancy, as previously reported for neuroblastomas [29].

SSTR5 expression was observed in 41/47 (87.3%) grade I meningiomas and in 5/11 (45.5%) grade II meningiomas ($P < 0.013$). A study conducted by Schulz et al [8], using an immunohistochemical method, demonstrated low expression (11%) of this receptor in meningiomas, without correlation with tumor grade. In a quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) analysis of meningiomas, 67% of grade I tumors were positive for SSTR5 [30]. SSTR5 is associated with better treatment response in less aggressive liver tumors [31],

suggesting that the positive expression of this receptor is a potent biomarker predictive of therapeutic response.

SST receptor subtypes, coexpressed in the same cells, can also form heteromeric complexes within SST receptors, or heterodimerize with members of different GPCR family, as dopamine. High expression of receptors of dopamine was observed in meningiomas [32]. Clinical trials of chimeric molecules that bind SSTR2 as well as DR2 will provide information about association between different G protein– coupled receptors, suggesting the use of combination therapy. We found an association between SSTR2/SSTR5 with strong immunopositivity in 23 cases (38.3%, $P < 0.007$). These associations are expressed in growth hormone-secreting pituitary adenomas [33] and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [34]. The SSTR2/SSTR5 expression has been described in endothelial cells during proliferative processes, and antiproliferative effects were observed after the use of specific analogs, suggesting an association with endothelial cell angiogenesis [35]. In gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, SSTR2 and SSTR5 negative expression was associated with decreased recurrence-free survival, resulting in poor prognosis [36]. In the present series, 20 (86%) of meningiomas with high SSTR2/SSTR5 expression were grade I, and in meningiomas with tumor regrowth, the positive expression rates of SSTR2/SSTR5 were 66.6%, suggesting that these receptors might be associated with improved prognosis.

An association was also found between subtypes SSTR2 and SSTR3, with strong immunopositivity in 40 cases of tumors benign (68.3%, $P < 0.014$). This expression pattern has been reported in other tumors, such as succinate dehydrogenase (an enzyme associated with malignant behavior) -deficient

pheochromocytomas and paragangliomas [37]. In cells culture, the heterodimerization of SSTR2 and SSTR3 shown activation only SSTR2 suggesting that heterodimerization results in a receptor with a pharmacological profile resembling that of SSTR2, however appears to be more resistant to agonist-induced desensitization [38]. There are no reports in the literature of the association of these SSTR subtypes (SSTR5/SSTR2 and SSTR2/SSTR3) in meningiomas, thereby hindering comparisons.

No statistically significant association was found between all other variables and subtypes SSTR1 and SSTR4. The positive expression rate of SSTR1 in our series (61.6%) supports the results of Xiao et al [39], who demonstrated higher immunohistochemical expression of this receptor in meningiomas (65.4%) than in normal brain tissue (28.6%). As for SSTR4, the immunohistochemical expression rate of this receptor was 68.3%, above the rate of 33% reported by Arena et al [9].

In conclusion, the immunohistochemical expression of SSTRs was detected at a significant frequency in the present series of meningiomas, supporting the use of these receptors for imaging confirmation and possibly in long-acting somatostatin analog therapy. Prospective randomized trials, with a longer follow-up and a larger number of patients, are required to confirm the action of these receptors in tumorigenesis of meningiomas.

DISCLOSURE STATEMENT

The authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

- [1] *Santana Jr PA, Marie SKN, Aguiar PHP*. Biologia molecular dos meningiomas: um caminho promissor para a sua abordagem? In: Aguiar PHP, Ramina R, Veiga JCE, Tella Jr O (eds). Meningiomas – Diagnóstico e tratamento clínico e cirúrgico: aspectos gerais. Rio de Janeiro: Revinter; 2006. p. 11-14.
- [2] *Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C*. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*. 2013; 15: 646-647.
- [3] *Wahab M, Al-Azzawi F*. Meningioma and hormonal influences. *Climacteric*. 2003; 6: 285-292.
- [4] *Leães CG, Meurer RT, Coutinho LB, Ferreira NP, Pereira-Lima JF, da Costa Oliveira M*. Immunohistochemical expression of aromatase and estrogen, androgen and progesterone receptors in normal and neoplastic human meningeal cells. *Neuropathology*. 2010; 30: 44-49.
- [5] *Carroll RS, Zhang J, Dashner K, Black PM*. Progesterone and glucocorticoid receptor activation in meningiomas. *Neurosurgery*. 1995; 37: 92-97.
- [6] *Reubi JC, Maurer R, Klijn JG, Stefanko SZ, Foekens JA, Blaauw G, Blankenstein MA, Lamberts SW*. High incidence of somatostatin receptors in human meningiomas: biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63: 433-438.
- [7] *Reubi JC, Schaer JC, Waser B, Mengod G*. Expression and localization of somatostatin receptor SSTR1, SSTR2, and SSTR3 messenger RNAs in primary human tumors using in situ hybridization. *Cancer Res*. 1994; 54: 3455-3459.
- [8] *Schulz S, Pauli SU, Schulz S, Händel M, Dietzmann K, Firsching R, Höllt V*.

Immunohistochemical determination of five somatostatin receptors in meningioma reveals frequent overexpression of somatostatin receptor subtype sst2A. *Clin Cancer Res.* 2000; 6: 1865-1874.

[9] *Arena S, Barbieri F, Thellung S, Pirani P, Corsaro A, Villa V, Dadati P, Dorcaratto A, Lapertosa G, Ravetti JL, Spaziante R, Schettini G, Florio T.*

Expression of somatostatin receptor mRNA in human meningiomas and their implication in in vitro antiproliferative activity. *J Neurooncol.* 2004; 66: 155-166.

[10] *Durán-Prado M, Malagón MM, Gracia-Navarro F, Castaño JP.* Dimerization of G protein-coupled receptors: new avenues for somatostatin receptor signalling, control and functioning. *Mol Cell Endocrinol.* 2008; 286: 63-68.

[11] *Ragel B, Jensen RL.* New approaches for the treatment of refractory meningiomas. *Cancer Control.* 2003; 10: 148-158.

[12] *Pittella JEH, Rosemberg S, Hahn MD, Chimelli L, Grinberg LT, Andrade MPG, Heisen H, Neder L.* Sistema Nervoso. In: Brasileiro Filho G, Pittella JEH (eds). *Patologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p. 1008-1009.

[13] *Rubin G, Herscovici Z, Laviv Y, Jackson S, Rappaport ZH.* Outcome of untreated meningiomas. *Isr Med Assoc J.* 2011; 13: 157-160.

[14] *Hilbig A, Barbosa-Coutinho LM.* Meningiomas and hormonal receptors. Immunohistochemical study in typical and non-typical tumors. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998; 56: 193-199.

[15] *Serna E, Morales JM, Mata M, Gonzalez-Darder J, San Miguel T, Gil-Benso R, Lopez-Gines C, Cerda-Nicolas M, Monleon D.* Gene expression profiles of metabolic aggressiveness and tumor recurrence in benign meningioma. *PLoS One.* 2013; 8: e67291.

[16] *Nakasu S, Fukami T, Jito J, Nozaki K.* Recurrence and regrowth of benign

meningiomas. *Brain Tumor Pathol.* 2009; 26: 69-72.

[17] *Kim MS, Kim KH, Lee EH, Lee YM, Lee SH, Kim HD, Kim YZ.* Results of immunohistochemical staining for cell cycle regulators predict the recurrence of atypical meningiomas. *J Neurosurg.* 2014; 121: 1189-1200.

[18] *Sun SQ, Kim AH, Cai C, Murphy RK, DeWees T, Sylvester P, Dacey RG, Grubb RL, Rich KM, Zipfel GJ, Dowling JL, Leuthardt EC, Leonard JR, Evans J, Simpson JR, Robinson CG, Perrin RJ, Huang J, Chicoine MR.* Management of atypical cranial meningiomas, part 1: predictors of recurrence and the role of adjuvant radiation after gross total resection. *Neurosurgery.* 2014; 75: 347-354.

[19] *Hasan S, Young M, Albert T, Shah AH, Okoye C, Bregy A, Lo SS, Ishkanian F, Komotar RJ.* The role of adjuvant radiotherapy following gross total resection of atypical meningiomas. *World Neurosurg.* 2014; S1878-8750: 1408-1409. [Epub ahead of print]

[20] *Ildan F, Erman T, Göçer AI, Tuna M, Bağdatoğlu H, Çetinalp E, Burgut R.* Predicting the probability of meningioma recurrence in the preoperative and early postoperative period: a multivariate analysis in the midterm follow-up. *Skull Base.* 2007; 17: 157-171.

[21] *Adegbite AB, Khan MI, Paine KW, Tan LK.* The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurosurg.* 1983; 58: 51-66.

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

[23] *Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, Vecht C.* Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008; 67: 153-171.

[24] *Durand A, Champier J, Jouvét A, Labrousse F, Honnorat J, Guyotat J, Fèvre-Montange M.* 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: 334-345.

[25] *Mawrin C, Perry A.* Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. J Neurooncol. 2010; 99: 379-391.

[26] *Wang S, Yang W, Deng J, Zhang J, Ma F, Wang J.* Correlation between 99m Tc-HYNIC-octreotide SPECT/CT somatostatin receptor scintigraphy and pathological grading of meningioma. J Neurooncol. 2013; 113: 519-526.

[27] *Taniyama Y, Suzuki T, Mikami Y, Moriya T, Satomi S, Sasano H.* Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human: an immunohistochemical study. Endocr J. 2005; 52: 605-611.

[28] *Barresi V.* Angiogenesis in meningiomas. Brain Tumor Pathol. 2011; 28: 99-106.

[29] *Raggi CC, Maggi M, Renzi D, Calabrò A, Bagnoni ML, Scaruffi P, Tonini GP, Pazzagli M, De Bernardi B, Bernini G, Serio M, Orlando C.* Quantitative determination of sst2 gene expression in neuroblastoma tumor predicts patient outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 3866-3873.

[30] *Dutour A, Kumar U, Panetta R, Ouafik L, Fina F, Sasi R, Patel YC.* Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors. Int J Cancer. 1998; 76: 620-627.

[31] *Cives M, Kunz PL, Morse B, Coppola D, Schell MJ, Campos T, Nguyen PT, Nandoskar P, Khandelwal V, Strosberg JR.* Phase II clinical trial of pasireotide long-acting repeatable in patients with metastatic neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer. 2015; 22: 1-9.

- [32] *Trott G, Pereira-Lima JFS, Leães CGS, Ferreira NP, Barbosa-Coutinho LM, Oliveira MC.* Abundant immunohistochemical expression of dopamine D₂ receptor and p53 protein in meningiomas: follow-up, relation to gender, age, tumor grade, and recurrence. *Braz J Med Biol Res.* 2015; 00: 1-5.
- [33] *Zatelli MC, Piccin D, Tagliati F, Bottoni A, Ambrosio MR, Margutti A, Scanarini M, Bondanelli M, Culler MD, degli Uberti EC.* Dopamine receptor subtype 2 and somatostatin receptor subtype 5 expression influences somatostatin analogs effects on human somatotroph pituitary adenomas in vitro. *J Mol Endocrinol.* 2005; 35: 333-341.
- [34] *Delaunoit T, Rubin J, Neczyporenko F, Erlichman C, Hobday TJ.* Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80: 502-506.
- [35] *Adams RL, Adams IP, Lindow SW, Zhong W, Atkin SL.* Somatostatin receptors 2 and 5 are preferentially expressed in proliferating endothelium. *Br J Cancer.* 2005; 92: 1493-1498.
- [36] *Zhao WY, Zhuang C, Xu J, Wang M, Zhang ZZ, Tu L, Wang CJ, Ling TL, Cao H, Zhang ZG.* Somatostatin receptors in gastrointestinal stromal tumors: new prognostic biomarker and potential therapeutic strategy. *Am J Transl Res.* 2014; 6: 831-840.
- [37] *Elston MS, Meyer-Rochow GY, Conaglen HM, Clarkson A, Clifton-Bligh RJ, Conaglen JV, Gill AJ.* Increased SSTR2A and SSTR3 expression in succinate dehydrogenase-deficient pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Pathol.* 2015; 46: 390-396.
- [38] *Pfeiffer M, Koch T, Schroder H, Klutzny M, Kirscht S, Kreienkamp HJ, HolttV, Schulz S* 2001 Homo- and heterodimerization of somatostatin receptorsubtypes.

Inactivation of sst3 receptor function by heterodimerization withsst2A. J Biol Chem. 2000, 276:14027–14036.

[39] *Xiao Q, Gu XW, Tian XC, Wang CM*. Expression of GHR and SSTR1 and their clinical significance in meningioma. Chin J Clin Exp Pathol. 2012; 8: 15.

TABLES

Table 1. Distribution of histological subtypes according to the 2007 World Health Organization (WHO) classification.

Histological subtype	n (%)
Meningothelial	25 (41.5)
Fibrous (fibroblastic)	2 (3.3)
Transitional (mixed)	9 (15.0)
Psammomatous	6 (10.0)
Angiomatous	1 (1.7)
Microcystic	2 (3.3)
Secretory	2 (3.3)
Atypical	11 (18.3)
Rhabdoid	1 (1.7)
Anaplastic (malignant)	1 (1.7)

Table 2. Immunohistochemical expression of SSTR in our series of meningiomas.

IH	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
+	37 (61,6%)	60 (100%)	48 (80,6%)	41 (68,3%)	47 (78,3%)
++	19 (51%)	10 (16%)	5 (10%)	11 (27%)	7 (15%)
+++	7 (19%)	6 (10%)	3 (6%)	17 (41%)	13 (28%)
Total	11 (30%)	44 (73%)	40 (83%)	13 (31%)	27 (57%)

Table 3. Immunohistochemical expression of somatostatin receptor (SSTR) subtypes in meningiomas classified according to the World Health Organization (WHO) histological grading criteria.

Grade	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
I	27 (57%)	47 (100%)	37 (78%)	31 (66%)	41 (87%)
II	9 (82%)	11(100%)	10 (91%)	9 (82%)	5 (45%)
III	1 (50%)	2 (100%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
P	0,266	0,308	0,908	0,107	0,013*

Table 4. Immunohistochemical expression of somatostatin receptor (SSTR) subtypes in meningiomas according to surgical resection and recurrence/regrowth.

Patients	Type of resection	Recurrence/Regrowth	Expression of subtypes
1	Complete	Recurrence	All subtype
2	Partial	Regrowth	SSTR2/SSTR3/SSTR4
3	Partial	Regrowth	SSTR2/SSTR3/SSTR4/SSTR1
4	Partial	Regrowth	SSTR2/SSTR3/SSTR4
5	Partial	Regrowth	SSTR2/SSTR3/SSTR5/SSTR1
6	Partial	Regrowth	SSTR2/SSTR3/SSTR5
7	Partial	Regrowth	SSTR2//SSTR5/SSTR1

FIGURE LEGENDS

Figure 1. (A) SSTR2: expression cytoplasmatic (+++) and endothelial (arrows) in meningioma meningothelial (100x); **(B)** SSTR5 expression cytoplasmatic (++) and nuclear positive in meningioma transicional (100x).

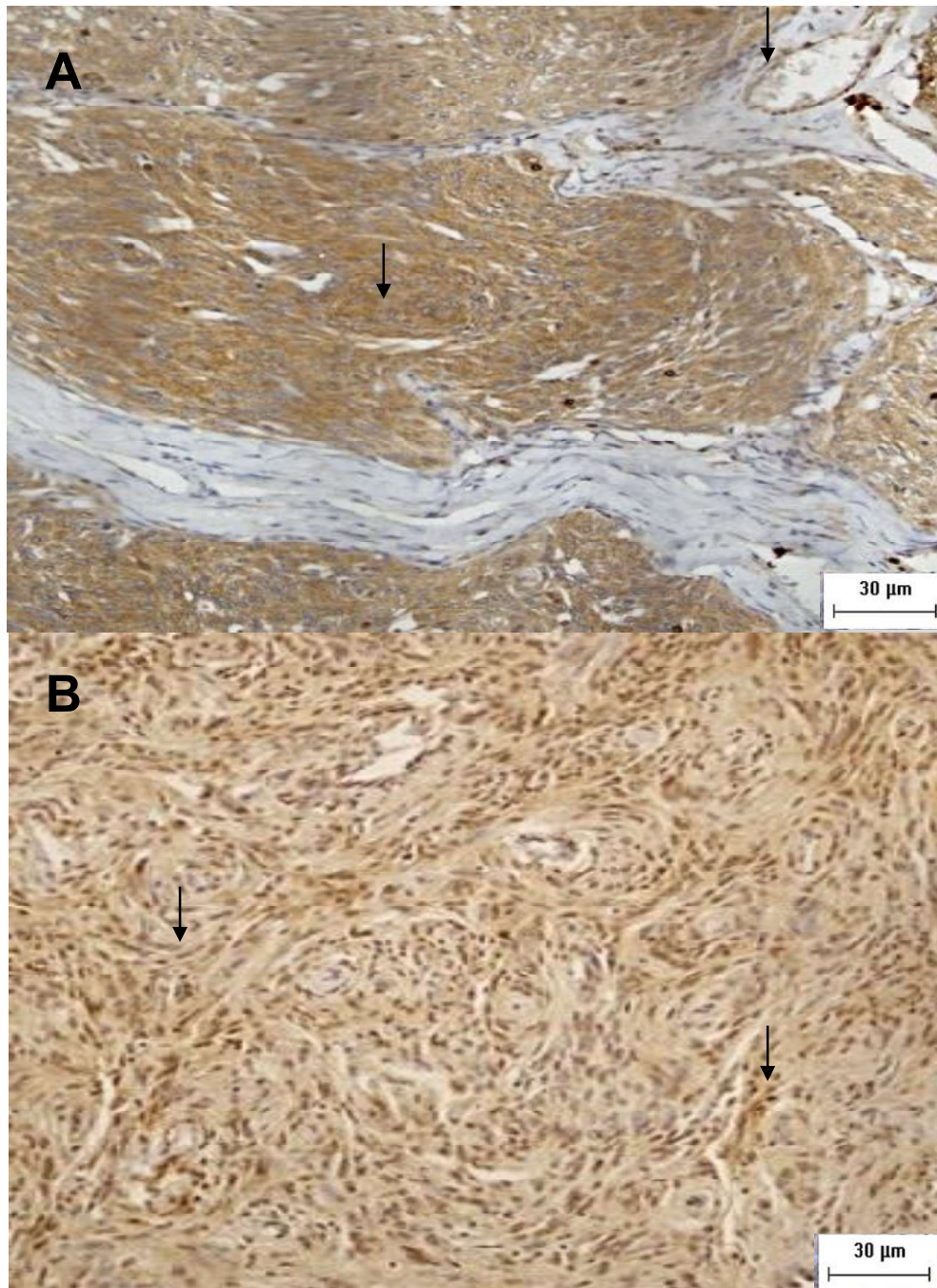
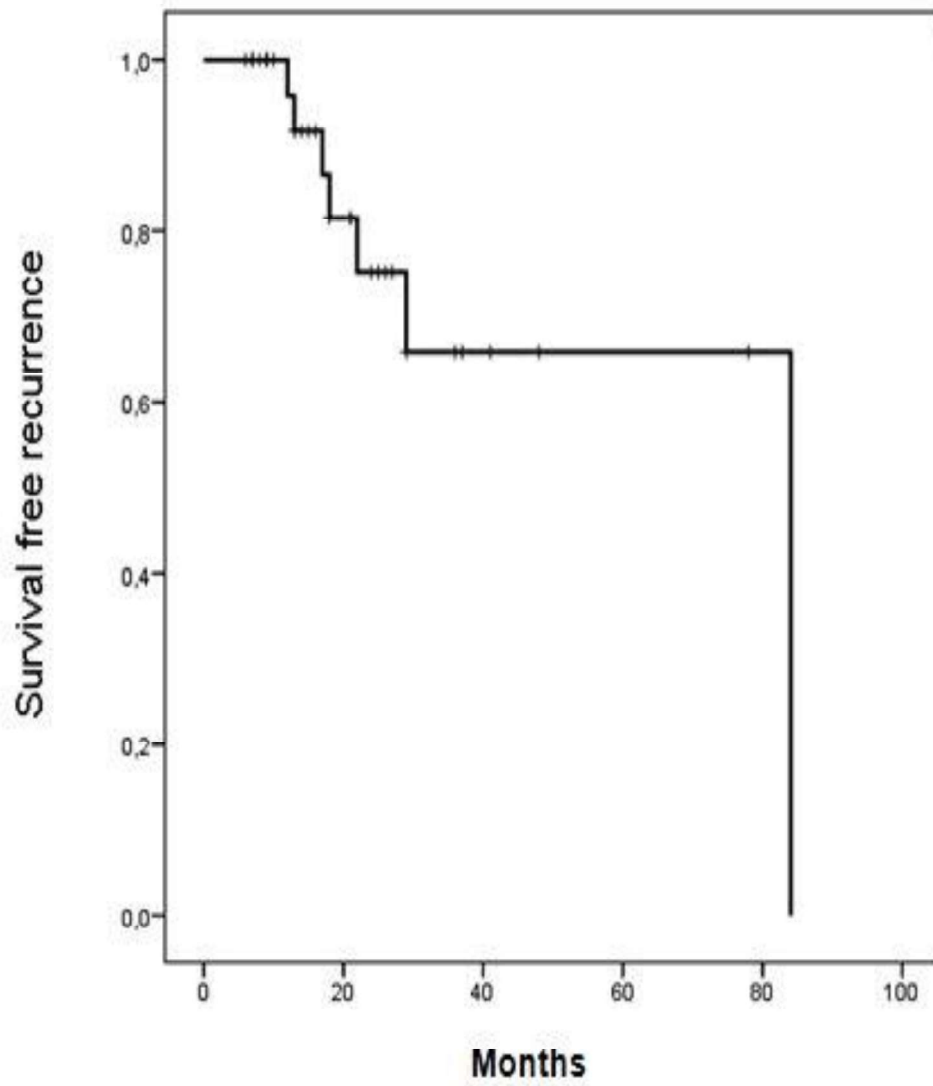


Figure 2. Kaplan-Meier curve showing the rate of survival free of recurrence in meningiomas analyzed.



4. Considerações finais

A somatostatina é um importante neuromodulador com comprovada ação perante crescimento celular normal e tumoral, sendo seus receptores presentes em uma gama de tumores e metástases. Estes receptores podem ser utilizados como marcadores preditivos de eficiência terapêutica, marcadores de diagnóstico e prognóstico, além de possíveis alvos terapêuticos (Reubi e cols., 1992).

Nesta série, evidenciou-se positiva expressão de todos os subtipos de receptores de somatostatina, com predomínio do subtipo SSTR2 e associação positiva entre receptores em tumores de baixo grau. Mais estudos para elucidar os mecanismos de ação e a sua influência na tumorigênese, assim como o efeito da manipulação desses receptores são necessários, em vista da alta recorrência tumoral. Esforços para melhorar a abordagem diagnóstica e terapêutica de meningiomas incluindo a utilização de receptores hormonais devem ser realizados.

5. Anexos

5.1. Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi submetido à Plataforma Brasil de acordo com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e aprovado conforme parecer substanciado nº 611.402, em concordância com as normas brasileiras estabelecidas para pesquisas com seres humanos. Foram respeitados os requisitos quanto à confidencialidade das informações de acordo com determinação feita pela Resolução 466/12, mantendo-se o compromisso ético e legal do anonimato e sigilo dos dados dos prontuários. Todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Expressão de receptores de somatostatina em meningioma

Pesquisador: CAROLINA GARCIA SOARES LEÃES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 09234212.7.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 187.422

Data da Relatoria: 17/01/2013

Apresentação do Projeto:

Projeto de Pesquisa para o Programa de Pós-Graduação em Patologia UFCSPA, sob a orientação da Dra. Miriam da Costa Oliveira e Co-Orientadora a Dra. Carolina G. S. Leães. Estudo transversal prospectivo. Serão incluídos no estudo 120 pacientes internados no Hospital São José da Santa da Casa de Porto Alegre, com diagnóstico de meningioma submetidos à excisão cirúrgica do tumor, mediante assinatura de TCLE. Uma amostra do material cirúrgico será utilizada para a realização das técnicas de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) em tempo real e imunohistoquímica para pesquisa de receptores de somatostatina (5 subtipos). Não será realizado nenhum procedimento médico adicional ao sujeito da pesquisa. Estima-se que, em média, sejam realizadas 60 cirurgias para retirada de meningiomas no Hospital São José por ano. Desse modo, pretende-se obter uma amostra em torno de 120 pacientes no período de 2 anos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Avaliar a expressão dos receptores de somatostatina em meningiomas.

Objetivos Específicos:

Avaliar a expressão dos receptores de somatostatina em meningiomas (SSTR1; SSTR2; SSTR3; SSTR4; SSTR5) através da técnica de Imuno-histoquímica (IHQ);

Avaliar a expressão dos receptores de somatostatina em meningiomas (SSTR1; SSTR2; SSTR3; SSTR4; SSTR5) pela técnica da Cadeia de Polimerase (PCR) em tempo real;

Relacionar a expressão dos receptores de somatostatina entre as técnicas realizadas de

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Imunohistoquímica (IHQ) e Cadeia de Polimerase (PCR) em tempo real;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não será feito nenhum procedimento adicional além do convencional para a retirada do tumor, não sendo esperados riscos médicos adicionais ao sujeito da pesquisa. Os benefícios esperados com os resultados desta pesquisa segundo os autores são para o desenvolvimento da ciência e o maior conhecimento desses tumores. Se for detectado algum marcador específico, achado abrirá nova frente de estudos na área. Não são esperados benefícios diretos para o sujeito da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo será realizado com pacientes do Hospital São José da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), instituição conveniada à Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). As análises serão realizadas nos laboratórios de Patologia e Biologia Molecular da UFCSPA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

adequado.

Recomendações:

Projeto aprovado no CEP da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA - número do parecer - 179.637

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PORTO ALEGRE, 21 de Janeiro de 2013

Assinador por:
José Geraldo Vernet Taborda
(Coordenador)

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Expressão de receptores de somatostatina em meningioma

Pesquisador: CAROLINA GARCIA SOARES LEÃES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 09234212.7.3001.5345

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 597.722-0

Data da Relatoria: 17/01/2013

Apresentação do Projeto:

Projeto de Pesquisa para o Programa de Pós-Graduação em Patologia UFCSPA, sob a orientação da Dra. Miriam da Costa Oliveira e Co-Orientadora a Dra. Carolina G. S. Leães. Estudo transversal prospectivo. Serão incluídos no estudo 120 pacientes internados no Hospital São José da Santa da Casa de Porto Alegre, com diagnóstico de meningioma submetidos à excisão cirúrgica do tumor, mediante assinatura de TCLE. Uma amostra do material cirúrgico será utilizada para a realização das técnicas de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) em tempo real e imunohistoquímica para pesquisa de receptores de somatostatina (5 subtipos). Não será realizado nenhum procedimento médico adicional ao sujeito da pesquisa. Estima-se que, em média, sejam realizadas 60 cirurgias para retirada de meningiomas no Hospital São José por ano. Desse modo, pretende-se obter uma amostra em torno de 120 pacientes no período de 2 anos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Avaliar a expressão dos receptores de somatostatina em meningiomas.

Objetivos Específicos:

Avaliar a expressão dos receptores de somatostatina em meningiomas (SSTR1; SSTR2; SSTR3; SSTR4; SSTR5) através da técnica de Imuno-histoquímica (IHQ);

Avaliar a expressão dos receptores de somatostatina em meningiomas (SSTR1; SSTR2; SSTR3;

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 597.722-0

SSTR4;SSTR5) pela técnica da Cadeia de Polimerase (PCR) em tempo real;
Relacionar a expressão dos receptores de somatostatina entre as técnicas realizadas de Imunohistoquímica (IHQ) e Cadeia de Polimerase (PCR) em tempo real;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não será feito nenhum procedimento adicional além do convencional para a retirada do tumor, não sendo esperados riscos médicos adicionais ao sujeito da pesquisa. Os benefícios esperados com os resultados desta pesquisa segundo os autores são para o desenvolvimento da ciência e o maior conhecimento desses tumores. Se for detectado algum marcador específico, achado abrirá nova frente de estudos na área. Não são esperados benefícios direto para o sujeito da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo será realizado com pacientes do Hospital São José da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), instituição conveniada à Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). As análises serão realizadas nos laboratórios de Patologia e Biologia Molecular da UFCSPA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

adequado.

Recomendações:

Projeto aprovado no CEP da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCOMPA - número do parecer - 179.637

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 597.722-0

PORTO ALEGRE, 11 de Abril de 2014

Assinador por:
José Geraldo Vernet Taborda
(Coordenador)

Este parecer reemitido substitui o parecer número 597722 gerado na data 10/04/2014 10:02:50, onde o número CAAE foi alterado de 09234212.7.0000.5335 para 09234212.7.3001.5345.

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)303 -8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Expressão de receptores de somatostatina em meningioma

Pesquisador: CAROLINA GARCIA SOARES LEÃES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 09234212.7.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 512.709

Data da Relatoria: 16/01/2014

Apresentação do Projeto:

Descrita e aprovada conforme parecer consubstanciado 179.637 emitido em 20/12/2013

Objetivo da Pesquisa:

De acordo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo.

Recomendações:

Próximo relatório deve ser apresentado em 11/06/2014.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Relatório em andamento esta de acordo.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 512.709

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Término do projeto dez/2014.

PORTO ALEGRE, 21 de Janeiro de 2014

Assinador por:
José Geraldo Vernet Taborda
(Coordenador)

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)303 -8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Expressão de receptores de somatostatina em meningioma

Pesquisador: CAROLINA GARCIA SOARES LEÃES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 09234212.7.3001.5345

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 597.725-0

Data da Relatoria: 16/01/2014

Apresentação do Projeto:

Descrita e aprovada conforme parecer consubstanciado 179.637 emitido em 20/12/2013

Objetivo da Pesquisa:

De acordo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo.

Recomendações:

Próximo relatório deve ser apresentado em 11/06/2014.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Relatório em andamento esta de acordo.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 597.725-0

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Término do projeto dez/2014.

PORTO ALEGRE, 11 de Abril de 2014

Assinador por:
José Geraldo Vernet Taborda
(Coordenador)

Este parecer reemitido substitui o parecer número 597725 gerado na data 21/01/2014 13:26:06, onde o número CAAE foi alterado de 09234212.7.0000.5335 para 09234212.7.3001.5345.

Endereço: Rua Sarmiento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)303 -8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TÍTULO DO PROJETO: EXPRESSÃO DOS SUBTIPOS DE RECEPTORES DE SOMATOSTATINA (SSTR) EM MENINGIOMAS

Nome completo do PACIENTE – preencher em letra de forma) RG/Estado

Os meningiomas são tumores benignos das membranas que recobrem o cérebro (meninges). Este estudo tem como objetivo avaliar alguns marcadores hormonais desses tumores.

Você está sendo convidado a participar do estudo sobre os receptores de somatostatina (substância de inibe a liberação de hormônio do crescimento) nos meningiomas.

Para tanto, o material retirado após a cirurgia, o tumor, será encaminhado ao laboratório de patologia do hospital para identificação do tipo de tumor (procedimento de rotina), sendo uma porção deste material destinada ao laboratório de patologia e biologia molecular da Universidade Federal de Ciências da Saúde (para o estudo atual).

Os benefícios esperados com os resultados desta pesquisa são para o desenvolvimento da ciência e o maior conhecimento desses tumores. Se for detectado algum marcador específico, achado abrirá nova frente de estudos na área.

Não será feito nenhum procedimento adicional além do convencional para a retirada do tumor, não sendo esperados riscos médicos adicionais ao procedimento.

Ressaltamos que a concordância ou não em participar desse estudo não implica em qualquer modificação no tratamento médico já estabelecido.

É garantido ao paciente o recebimento de resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca do estudo.

Caso existirem novas perguntas sobre este estudo, sobre os direitos como participante do mesmo ou prejuízo de qualquer natureza pela participação, deve ser contatada a Dra. *Carolina Leães* (investigador principal) pelo telefone (51) 3303.8779 ou o Comitê de Ética em Pesquisa da ISMCPA (51) 3214- 8571 ou e-mail: cep@santacasa.tche.br.

É dada à liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do Estudo, sem que isso traga prejuízo. É dada a garantia de não ser identificado e de ser mantido o caráter confidencial de informação em relação à privacidade do paciente. É assumido o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade em continuar participando.



Handwritten signature and date: 13/01/2013

5.2. Trabalhos apresentados em congressos

IX Jornada do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFSCPA: “Câncer – Perspectivas em Pesquisa e Aplicações Clínicas” e II Jornada do Serviço em Genética Clínica da UFSCPA: 22 a 24 de agosto 2013. Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

- Pôster: Expressão dos 5 subtipos de receptores de somatostatina (SSTR) em meningiomas. Silva, C.B.O; Ongaratti, B.R; Trott, G; D’Avila M; Pereira-Lima, J.F.S; Ferreira, N.P; Leães, C.G.S; Oliveira, M.C.

VII Congresso Internacional de Bioanálises, X Congresso Sul Brasileiro de Biomedicina e XIV Semana Gaúcha de Biomedicina: 10 a 13 de setembro 2014. Novo Hamburgo/RS.

- Pôster: Avaliação Epidemiológica de Meningiomas operados em hospital na cidade de Porto Alegre- Rio Grande do Sul. Silva, C.B.O; Ongaratti, B.R; Trott, G; Haag, T; Pereira-Lima, J.F.S; Ferreira, N.P; Leães, C.G.S; Oliveira, M.C.

- Resumo publicado em Anal do VII Congresso Internacional de Bioanálises [recurso eletrônico]: X Congresso Sul-Brasileiro & XIV Semana Gaúcha de Biomedicina. – Novo Hamburgo : Feevale, 2014 (7.: 2014 : Novo Hamburgo, RS).

IX Jornada do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFSCPA: "Câncer – Perspectivas em Pesquisa e Aplicações Clínicas" e II Jornada do Serviço em Genética Clínica da UFSCPA



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

CERTIFICADO

Certificamos que

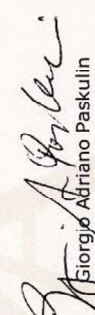
CAMILA BATISTA DE OLIVEIRA SILVA

participou do evento de extensão "IX JORNADA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA DA UFSCPA: "CÂNCER - PERSPECTIVAS EM PESQUISA E APLICAÇÕES CLÍNICAS" E II JORNADA DO SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA DA UFSCPA", promovido pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e organizado pelo Programa de Pós-Graduação de Patologia da UFSCPA, no período de 22 a 24 de agosto de 2013, na Cidade de Porto Alegre-RS, na qualidade de **APRESENTADOR(A) DO PÔSTER VIRTUAL DO TRABALHO** intitulado(a) "EXPRESSION DOS 5 SUBTIPOS DE RECEPTORES DE SOMATOSTATINA (SSTRS) EM MENINGIOMAS" de autoria de: CAMILA BATISTA DE OLIVEIRA SILVA; BÁRBARA ROBERTA ONGARATTI; GERALDINE TROTT; MARÍCIA FANTINEL D'ÁVILA; JÚLIA FERNANDA SEMMELMANN PEREIRA-LIMA; NELSON PIRES FERREIRA; CAROLINA GARCIA SOARES LEÃES; MIRIAM DA COSTA OLIVEIRA, tendo como orientador(a)(es): MIRIAM DA COSTA OLIVEIRA.

Porto Alegre, 12 de novembro de 2013.



Deisi Cristina Gollo Marques Vidor
Pró-Reitora de Extensão e Assuntos
Comunitários da UFSCPA



Giorgio Adriano Paskulin
Coordenador do evento

Cert. nº 8531/2013
1ª Via





IX JORNADA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA DA UFCSA:
"CÂNCER, PERSPECTIVAS EM PESQUISA E APLICAÇÕES CLÍNICAS"
E II JORNADA DO SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA DA UFCSA



EXPRESSÃO DOS 5 SUBTIPOS DE RECEPTORES DE SOMATOSTATINA (SSTR) EM MENINGIOMAS

Camila B. O. Silva, Bárbara R. Ongaratti, Geraldine Trott, Marília F. Davila, Júlia F.S. Pereira-Lima, Carolina G. S. Leães, Nelson P. Ferreira, Miriam da Costa Oliveira

INTRODUÇÃO

Os meningiomas são tumores de histologia benigna, mas que podem ter comportamento atípico e tendência à recorrência. Diversos estudos têm mostrado *in vitro* e *in vivo* que meningiomas, independentemente de sua histologia e classificação, expressam receptores humanos de somatostatina.

A somatostatina é responsável pela regulação do crescimento normal das células, bem como de tumores. Os receptores da somatostatina estão presentes, com elevada densidade, na membrana celular da grande maioria dos tumores neuroendócrinos, incluindo meningiomas. O subtipo SSTR2 é o mais observado em meningiomas e neoplasias neuroendócrinas.

Os efeitos antiproliferativos da somatostatina auxiliam no controle e redução do tamanho do tumor.

RESULTADOS PARCIAIS

Tabela 1. Média etária dos pacientes estudados

	Homens	Mulheres
Idade (anos)	54,6	56,6
Total	3	5

Tabela 2. Subtipos de meningiomas observados

Subtipo tumoral	Total
Atípico	1
Psamomatoso	2
Microcístico	1
Secretor	1
Transicional	1
Angiomatoso	1
Meningotelial	1

OBJETIVO

Avaliar a expressão dos 5 subtipos de receptores de somatostatina em meningiomas, através de técnicas de Imuno-histoquímica e PCR em Tempo Real, relacionando com as variáveis: sexo, idade e subtipo tumoral.

PERSPECTIVAS

O projeto está em fase de coleta de amostras (tecidos frescos congelados) e processamento das mesmas. Foram realizadas extrações de RNA para posterior síntese de cDNA e PCR em Tempo Real dos meningiomas.

Os anticorpos e primers para as técnicas de Imuno-histoquímica e PCR, respectivamente, foram encomendados.

METODOLOGIA

Estudo Transversal Prospectivo;

Pacientes com meningioma internados no Hospital São José submetidos a cirurgia (2013 à 2014)

Confirmação anatomopatológica

Realização das técnicas de Imuno-histoquímica e PCR Real Time

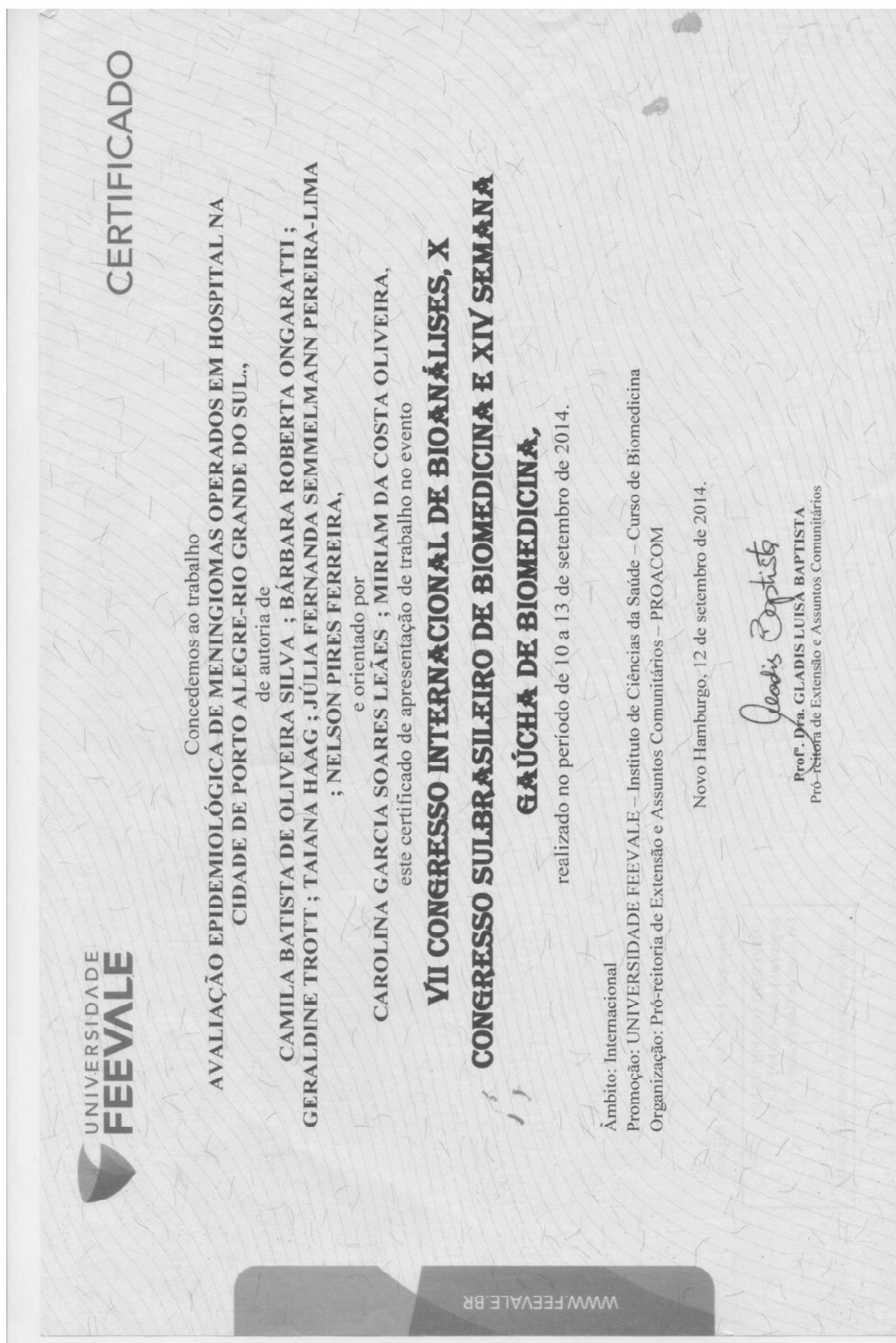
REFERÊNCIAS

- Bohuslavizki KH, Brenner W, Braunsdorf WE, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in the differential diagnosis of meningioma. *Nucl Med Comm un*. 1996; 17:302-310.
- Keskín O, Yalcin S. A review of the use of somatostatin analogs in oncology. *Oncotargets and Therapy*. 2013; 6: 471-483.
- Barbieri F, Bajetto A, Patarozzi A, Gatti M et al. Peptide Receptor Targeting in Cancer: The Somatostatin Paradigm. *International Journal of Peptides*. 2012, 1-20.

FINANCIAMENTO

CAPES; PROAP-UFCSA

VII Congresso Internacional de Bioanálises, X Congresso Sul Brasileiro de Biomedicina e XIV Semana Gaúcha de Biomedicina. FEEVALE



AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE MENINGIOMAS OPERADOS EM HOSPITAL DE PORTO ALEGRE-RS

Autores: Camila B. O. Silva, Bárbara R. Ongaratti, Geraldine Trotti, Taiana Haag, Júlia F.S. Pereira-Lima, Carolina G. S. Leães,
Nelson P. Ferreira;
Orientadora: Miriam da Costa Oliveira

INTRODUÇÃO

As neoplasias meníngeas representaram o grupo mais frequente de tumores primários do SNC e predominam no sexo feminino entre as sexta e sétima décadas de vida, relacionando-se intimamente com comportamento hormonal.

Os meningiomas são tumores de histologia benigna, mas que podem ter comportamento atípico e tendência à recorrência. As neoplasias meníngeas são raras durante a infância, em ambos os sexos, porém, quando diagnosticadas costumam desenvolver os subtipos mais agressivos e, em sua maioria, estão associados a síndromes hereditárias, como: Neurofibromatose tipo 2, Síndrome de Gorlin e Síndrome de Cowden.

Estudos relatam que ¼ dos meningiomas descobertos acidentalmente estão em processo de crescimento e apresentaram, segundo a OMS, grau II e III, considerados atípicos.

OBJETIVO

Avaliação epidemiológica de meningiomas quanto ao gênero, idade e classificação dos subtipos histológicos, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS).

METODOLOGIA

Pacientes com meningioma
internados no Hospital São
José submetidos a cirurgia
(2013 à 2014)

Coleta de dados
(prontuários)

Gênero, idade e subtipo histológico

FINANCIAMENTO

CAPE S; PROAP-UFCSPA

RESULTADOS

Tabela 1. Faixa Etária dos pacientes estudados

	HOMENS	MULHERES
Média de Idade (anos)	56,2 (±11,8)	51,78 (±12,3)
N TOTAL (%)	17 (37,7%)	28 (62,2%)

Tabela 2. Subtipos histológicos dos meningiomas estudados

Subtipo Histológico	total (%)
Psamomatoso	6 (13,3%)
Transicional	7 (15,5%)
Meningotelial	19 (42,2%)
Fibroso	1 (2,2%)
Anaplásico	1 (2,2%)
Microcístico	2 (4,4%)
Secretor	1 (2,2%)
Angiomatoso	2 (4,4%)
Atípico	5 (11,1%)

CONCLUSÕES

No presente estudo foram avaliados 45 meningiomas, observou-se maior prevalência em mulheres (62,2%) do que em homens (37,7%). A predominância deste tumor em mulheres sugere uma dependência do tumor aos hormônios sexuais, uma vez que, estes tumores apresentam receptores de progesterona e estrogênio.

Quanto a faixa etária observaram-se médias de idade de 56,2 nas mulheres e 51,7 em homens, estando de acordo com dados bibliográficos que relatam prevalência entre a quinta e sétima décadas de vida. De acordo com a classificação da OMS, 86,9% dos meningiomas eram de Grau I, 10,8% eram de Grau II e 2,1% eram de Grau III. Quanto ao subtipo histológico, o mais observado foi o meningotelial (44,4%), seguido dos subtipos transicional (15,55%), psamomatoso (13,3%) e atípico (11,1%).

REFERÊNCIAS

- Leite CG, Meier RT, Castro LG, Pereira HP, Pereira-Lima JF, da Costa Oliveira M. Immunohistochemical expression of androgen and estrogen receptors and progesterone receptors in normal and neoplastic human meningeal cells. *Neuroendocrinology*. 2010;92(1-2):101-10.
- Colakali TO, Propp JM, Group NE, Wuzhko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2010. *Neuro Oncol*. 2012 Nov;14 Suppl 5:1-49.
- Vakora H, Kuan C, Koo R, Witschek A. Histological characteristics of incidentally found growing Meningiomas. *J Medical Imaging*. 2013 Jan;2013:261-2.
- Watabi M, Shigematsu R. Meningiomas and hormonal influence. *Clinicancer*. 2003 Dec;4(6):669-62.





AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE MENINGIOMAS OPERADOS EM HOSPITAL NA CIDADE DE PORTO ALEGRE-RIO GRANDE DO SUL

Camila Batista de Oliveira Silva¹; Bárbara Roberta Ongaratti¹; Geraldine Trott²; Taliana Haag³; Júlia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima^{4,5}; Carolina Garcia Soares Leães^{4,5}; Nelson Pires Ferreira⁵; Miriam da Costa Oliveira^{4,5}

Introdução: Os meningiomas são tumores frequentes do sistema nervoso central (SNC), possuem, em sua maioria, caráter benigno, crescimento lento e alta taxa de recorrência pós-cirúrgica. São tumores habitualmente encontrados em mulheres (na proporção 2:1) e sua etiologia é ainda desconhecida, mas sabe-se que vários fatores endógenos (hormonais) e exógenos predis põe seu surgimento. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi realizar uma avaliação epidemiológica dos meningiomas quanto ao gênero, faixa etária e classificação dos subtipos histológicos, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional transversal realizado com pacientes operados no Hospital São José da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) com diagnóstico de meningioma no período de 2012 a 2013, através de revisão dos laudos anátomos-patológicos. **Resultados:** No presente estudo totalizaram-se 45 casos de meningiomas. Observou-se maior prevalência em mulheres (62,2%) do que em homens (37,7%), com média de idade de 51,7 ($\pm 12,3$) anos e 56,2 ($\pm 11,8$) anos, respectivamente. De acordo com a classificação da OMS, 86,9% dos meningiomas pertenciam ao grau I, 10,8% ao grau II e 2,1% ao grau III. Quanto à análise histológica, o subtipo tumoral mais prevalente foi o meningotelial (44,4%), seguido dos subtipos transicional (15,6%), psamomatoso (13,3%), atípico (11,1%), microcístico e angiomatoso (4,4%) e fibroso, secretor e anaplásico (2,2%). **Conclusão:** Os meningiomas são tumores com grande variabilidade histológica, sendo os pertencentes ao grau I (meningotelial) mais prevalentes neste trabalho, corroborando com a predominância do caráter benigno dessa neoplasia descrita na literatura. Também conclui-se que meningiomas são mais frequentes em mulheres, sugerindo sua relação com aspectos hormonais, de acordo com estudos descritos na literatura.

Palavras-chaves: Meningioma. Tumores SNC. Subtipo histológico. Epidemiologia.

¹ Aluna de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA).

² Aluna de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA).

³ Pós-doutorando/CAPEL/PNPD do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA).

⁴ Docente do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSA.

⁵ Centro de Neuroendocrinologia da Santa Casa de Porto Alegre/UFCSA.

5.3. Protocolo de Imuno-histoquímica

A técnica de imuno-histoquímica foi realizada a partir de espécimes cirúrgicos incluídos em parafina e seccionados em micrótomo com 4µm de espessura. As secções foram desparafinizadas em 2 banhos de xilol, reidratadas com etanol e incubadas para recuperação antigênica em soluções de citrato de sódio (pH=6) por 40 minutos, em banho-maria à temperatura de 97°C, para todos os anticorpos estudados. Após o resfriamento, foi feito o bloqueio da peroxidase endógena, no qual as amostras foram incubadas em H₂O₂ 5% diluído em metanol (3x 10min).

Em seguida, as lâminas foram lavadas com solução tampão de fosfato (PBS) e, imediatamente, para o bloqueio das proteínas inespecíficas, incubadas com albumina de soro bovino (BSA 1%) diluído em PBS durante 30 minutos à temperatura ambiente. Procedeu-se com a incubação do anticorpos policlonais SSTR1 (Chemicon ® - USA, AB9283, concentração 1: 300), SSTR2 (Abcam ®, AB140933, concentração 1:100), SSTR3 (Chemicon ® - USA, AB9285, concentração 1:400), SSTR4 (Chemicon ® - USA, AB9487, concentração 1: 400), SSTR5 (Chemicon ® - USA, AB9287, concentração 1:100), onde as lâminas foram deixadas overnight a 4°C. No dia seguida, o material foi lavado em PBS e depois incubado com o anticorpo secundário (kit LSAB DakoCytomation®), seguido do anticorpo terciário (ambos a temperatura ambiente por 30 minutos cada). O complexo antígeno/anticorpo foi revelado com o substrato cromogênico DAB (diamino-benzidina) (5 min) e as secções contracoradas com hematoxilina de Harris. Para controles positivos foram utilizados hipófises humanas não patológicas. Como controle negativo da técnica, o anticorpo primário foi substituído por soro fisiológico.

5.4. Artigo intitulado “Immunohistochemical expression of five somatostatin receptors (SSTR1-SSTR5) in meningiomas: Correlation with clinical data, recurrence and follow-up” enviado e sob revisão para revista Clinical Neuropathology.

Content

- Journals in English
 - Clinical Nephrology
 - Clinical Nephrology – Case Studies
 - Clinical Neuropathology**
 - Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics
 - Trace Elements and Electrolytes
- Books in English
 - Online Book
 - Online Submission System
 - Dustri TOC
 - Dustri-Verlag

User login

Enter your username and password here in order to log in on the website:

Username:

Password:

Login

[Forgot your password?](#)

Dustri-Verlag

- Contact us
- About us
- Disclaimer

Article Search

Journal	DOI	PubMed ID
Clinical Neuropathology		
Title	Sub Title	Authors
Volume	Issue	Page

Submit **Reset**

Short Characterization

Kind of Publication:
6 issues (bimonthly)

Editor-in-Chief:
Johannes A. Hainfellner, Vienna
Joachim Weis, Aachen (2006 – 2009)
Wolfgang Schlote, Frankfurt/Main (1982 – 2005)

Editorial Team
Euro-CNS-News:
Ellen Gelpi, Barcelona
Johannes A. Hainfellner, Vienna
Ijia Huang, Curacao

Characterization:
Clinical Neuropathology appears bi-monthly and publishes reviews and editorials, original papers, short communications and reports on recent advances in the entire field of clinical neuropathology. Papers on experimental neuropathologic subjects are accepted if they bear a close relationship to human diseases. Correspondence (letters to the editors) and current information including book announcements will also be published.

Indices:
This journal is regularly covered in Current Contents, Science Citation Index, Medline, Index Medicus, EMBASE/Excerpta Media, Elsevier Biobase/Current Awareness in Biological Sciences and SCOPUS.

Official Organ of the
European Confederation of Neuropathological Societies:
Internet: www.euro-cns.org

ISSN 0722-5091

Managing Editor and Advertising:
Joerg Feistle
Email

Shopping Overview

Type	Qty	Price
Your basket is empty		

View Cart

Clinical Neuropathology

Subscription

Upcoming Articles

Volume 34

No. 2 (March/April)

No. 1 (January/February)

Former Volumes

Volume 33

Volume 32

Volume 31

Volume 30

Volume 29

Volume 28

Volume 27

Volume 26

About the Journal

[Short Characterization](#)

[Imprint](#)

[Information for authors](#)

[Information for subscribers](#)

Contact

[Publisher](#)

[Managing Editor](#)

[Editor-In-Chief](#)