

Meningioma intracraniano em cão - tratamento com radioterapia

Intracranial Meningioma in a Dog - Treatment with Radiotherapy

Dayane Caicó Collares Araujo¹, Simone Carvalho dos Santos Cunha²,
Ragnar Franco Schamall² & Julio Israel Fernandes¹

ABSTRACT

Background: The most common primary brain neoplasm is meningioma. Dolichocephalic breeds are predisposed and there is no sexual predilection. Clinical signs depend on the location and size of the tumor and have a progressive course. Primary treatment includes surgery, radiotherapy or both. This study aimed to describe the treatment of a dog with suspected intracranial meningioma with definitive radiotherapy, which resulted in significant clinical improvement and prolonged survival.

Case: A 9-year-old Shetland Shepherd bitch was diagnosed with a head tilt to the left side that progressed over a few weeks. She previously received corticosteroid therapy, which resulted in a clinical improvement that worsened after treatment was discontinued. Computed tomography revealed an extra-axial brain mass in the caudal fossa, lateralized to the right, well-delimited, and measuring approximately 1.5 × 1.4 × 1.7 cm, suggestive of intracranial meningioma. The patient was treated with radiotherapy using Cobalt-60 equipment, with 18 daily fractions of 2.5 Gy at a total dose of 45 Gy using parallel and opposite technique fields. A new tomography performed 30 days after treatment showed a remission of 85% of the initial brain mass measuring approximately 0.9 × 1.0 × 0.5 cm, as well as complete resolution of the clinical signs initially presented. After 14 months, the patient presented with signs of lethargy and ataxia and was medicated with hydroxyurea at a dose of 50 mg/kg 3 times a week and corticosteroid therapy. However, the patient's neurological condition deteriorated, and she was subjected to reirradiation using the same protocol used previously, which resulted in clinical improvement and a 54% reduction in tumor volume on magnetic resonance. As a late side effect, only permanent alopecia in the irradiated region was observed. The patient died of disease 330 days after the second course of radiotherapy, with a total survival time of 1087 days.

Discussion: Meningiomas are extra-axial neoplasms of the central nervous system that grow inside the dura mater. The literature shows that meningiomas are more common in dolichocephalic races with a mean age of 9 years, which supports our findings. Meningiomas most commonly affect the cortical thalamus and cerebellopontine region in dogs, which are normally associated with vestibular symptoms, as seen in this case. Diencephalic damage can result in vestibular signals since the thalamus functions as a relay station for vestibular afferent stimuli that are relayed to the cerebral cortex. In addition to the vestibular syndrome, common clinical signs associated with meningiomas in dogs include seizures, behavioral changes, and walking in circles, which are frequently misinterpreted due to tumor-induced side effects, such as cerebral edema, obstructive hydrocephalus, and cerebral hernia. Advanced imaging techniques should be used to diagnose intracranial neoplasms. In this case, computed tomography was critical for diagnosis and treatment planning. Meningioma treatment may comprise palliative measures, surgery, and radiotherapy. Radiotherapy as a single treatment can improve the quality of life with a decrease in clinical signs and a median survival time of approximately 250-536 days, as reported in the literature. Hydroxyurea can be a therapeutic option in inoperable cases and for patients with clinical limitations to undergo successive anesthesia during radiotherapy. Its most serious side effect is progressive myelosuppression. It can cause temporary partial tumor remission and improvement in clinical signs. As previously stated, radiotherapy can be an effective primary treatment option for treating intracranial meningiomas in dogs, with significant improvement in neurological clinical signs and mild side effects.

Keywords: dogs, central nervous system, radiotherapy, reirradiation, oncology.

Descritores: cães, sistema nervoso central, radioterapia, reirradiação, oncologia.

DOI: 10.22456/1679-9216.121063

Received: 17 December 2021

Accepted: 11 April 2022

Published: 3 May 2022

¹Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Seropédica, RJ, Brazil. ²Private Veterinary Practitioner, Petrópolis, RJ. CORRESPONDENCE: D.C.C. Araujo [dayanecaico@hotmail.com]. Instituto de Veterinária - UFRRJ. BR - 465, Km 07. Zona Rural. CEP 23890-000 Seropédica, RJ, Brazil.

INTRODUÇÃO

As neoplasias intracranianas em cães são descritas como raras, representando uma incidência de 1 a 4,5% [5]. São, possivelmente, a principal causa de disfunção cerebral em cães acima de 7 anos. Seu diagnóstico e incidência pode ser subestimado em razão da necessidade de recursos de imagem avançados [5]. O meningioma é reportado como a neoplasia cerebral primária mais comum em cães, com localização extra axial em sistema nervoso central [7].

Raças dolicocefálicas, principalmente Pastor Alemão e Collies, são predispostas e não há predileção sexual [7]. Os sinais clínicos dependem da localização e tamanho do tumor, possuem curso progressivo e crescimento lento [1], compreendem alterações comportamentais, convulsões e disfunção vestibular [7].

O tratamento primário do meningioma canino inclui a cirurgia, a radioterapia ou a combinação de ambos [1]. O tempo de sobrevida em cães tratados com cirurgia e radioterapia é significativamente superior em relação aos pacientes tratados com cirurgia apenas [2]. O planejamento cirúrgico por meio de técnicas sofisticadas de imagem evidencia que, em muitos casos, as massas estão localizadas em regiões de difícil ressecção cirúrgica. Nesses casos, a radioterapia como tratamento único pode levar à diminuição parcial do tumor, diminuição dos sinais clínicos e melhora na qualidade de vida do animal, com sobrevida média reportada na literatura de cerca de 250 a 536 dias [12,11].

O objetivo do presente trabalho foi relatar o caso de uma cadela com suspeita de meningioma intracraniano tratado com radioterapia definitiva com significativa melhora clínica.

CASO

Uma cadela da raça Pastor de Shetland, de 9 anos de idade, foi atendido com quadro de inclinação de cabeça ("head-tilt") para o lado esquerdo com evolução de algumas semanas. A partir da suspeita inicial de síndrome vestibular decorrente de otite, realizou-se radiografia de crânio onde não foram observadas alterações. Quando submetido à corticoterapia, o animal apresentava evidente melhora dos sinais clínicos, porém estes pioravam após a suspensão do tratamento.

Exames hematológicos (hemograma, ALT, fosfatase alcalina, ureia e creatinina) e de imagem (radiografias torácicas, ultrassonografia abdominal e tomografia computadorizada de crânio) foram reali-

zados. As bioquímicas séricas encontravam-se dentro da normalidade. O hemograma revelou apenas discreta monocitopenia. As radiografias de tórax e ultrassonografia abdominal não evidenciaram sinais de metástase à distância. A tomografia revelou formação expansiva extra-axial no parênquima cerebral, em fossa caudal, lateralizada à direita, bem delimitada, deslocando discretamente o quarto ventrículo à esquerda, medindo cerca de $1,5 \times 1,4 \times 1,7$ cm.

A sugestão de análise do líquido como tentativa de diagnóstico foi declinada pelo tutor em razão dos riscos de alteração da pressão intracraniana e descompensação do quadro clínico do animal. A cirurgia também foi inicialmente descartada pois a localização da formação possibilitava alto risco de sequelas. A partir das características observadas nas imagens tomográficas, gerando forte suspeita de meningioma intracraniano, indicou-se a radioterapia como tratamento primário. Para a realização da terapia são necessárias anestésias seriadas, para isso exames de eletrocardiografia e ecodopplercardiografia foram solicitados e não evidenciaram alterações.

O paciente foi submetido à radioterapia com equipamento de Cobalto-60¹ (Theratron 780C[®]), com o protocolo de 18 frações de 2,5Gy, 5 vezes por semana, na dose total de 45Gy. A técnica utilizada foi de campos paralelos e opostos. O campo irradiado incluiu 1,0 cm de margem ao redor do tumor visível na tomografia, e a simulação 2D foi realizada com o auxílio de exame radiográfico. Para a proteção de áreas de tecido sadio ao redor da lesão, foram utilizados blocos de proteção de cerrobend pré-moldados. Para a correta imobilização do paciente durante as sessões, o animal foi submetido à anestesia geral em cada fração de radioterapia, com indução com propofol² [Propofol[®] - 5 mg/kg] e manutenção com isoflurano³ (Forane[®]) em concentração suficiente para manter o paciente em plano anestésico.

O paciente foi avaliado clinicamente durante todo o tratamento, e teve resolução completa dos sinais clínicos apresentados inicialmente, com excelente quadro clínico geral. Como efeitos colaterais agudos do tratamento, foram observadas radiodermite seca leve e paralisia de face do lado direito nas semanas seguintes da radioterapia. A paralisia durou cerca de 2 semanas e foi auto-limitante. Uma nova tomografia foi realizada 30 dias após o fim da radioterapia, a qual evidenciou remissão de aproximadamente 85% do tamanho inicial do tumor ($0,9 \times 1,0 \times 0,5$ cm).

Nos meses a anos seguintes, o animal foi submetido a exames seriados de imagem para acompanhamento do volume tumoral. Após 14 meses do tratamento, o tumor apresentou novo crescimento observado em exame de ressonância magnética, medindo $1,2 \times 1,0 \times 1,8$, porém com ausência de sinais neurológicos. A terapia com hidroxiuréia⁴ [Hydrea®] - 50 mg/kg 3 vezes por semana e prednisolona⁵ [Prelone® - 1 mg/kg SID] foi iniciada. No entanto, após cerca de 6 meses da medicação, a hidroxiureia foi suspensa após quadro de gastroenterite hemorrágica, sendo mantida apenas na corticoterapia.

Após 22 meses do tratamento inicial, paciente voltou a apresentar prostração, ataxia e inclinação de cabeça, com nova ressonância revelando crescimento tumoral [medindo $2,1 \times 1,4 \times 2,6$] (Figura 1).

Diante da piora clínica do animal, a reirradiação foi realizada, com mesma dose e frequência do tratamento anterior [18 frações 5 vezes por semana de 2.5 Gy cada]. O paciente apresentou novamente resolução completa dos sinais clínicos e ausência de efeitos colaterais agudos, com redução de 54% do volume tumoral em repetição da ressonância magnética (Figura 2). Como efeito colateral tardio, apenas a alopecia permanente na região irradiada foi observada.

O animal ficou sem sinais clínicos e mantido em corticoterapia nos meses seguintes e, após 330 dias da reirradiação, veio a óbito por evolução dos sintomas neurológicos. A sobrevida total do paciente foi de 1087 dias.

DISCUSSÃO

Os meningiomas são neoplasias do sistema nervoso central com crescimento dentro da dura-máter, de localização extra axial, com incidência reportada em cães de 33% a 45% [1,13]. A literatura cita uma maior predisposição de raças dolicocefálicas, com média de idade de 9 anos [1], corroborando com o presente relato. Apesar de alguns trabalhos citarem predisposição em fêmeas [1,5], revisões mais recentes citam não haver predisposição sexual.

Meningiomas apresentam crescimento lento por isso os sinais clínicos são progressivos e, geralmente, dependem da localização e tamanho do tumor. As regiões encefálicas mais afetadas pelo meningioma em cães são o tálamo cortical e região cerebello-pontino [6] que normalmente estão relacionadas aos sinais vestibulares, como observado no presente caso. O dano diencefálico pode levar a sinais vestibulares uma vez que o tálamo

funciona como uma estação de retransmissão de estímulos aferentes vestibulares que são retransmitidos ao córtex cerebral [13]. Além da síndrome vestibular, sinais cínicos frequentes relacionados a meningiomas em cães incluem convulsões, mudanças comportamentais e andar em círculos que podem, muitas vezes, serem confundidos. Tais sinais são, frequentemente, efeitos secundários induzidos pelo tumor como edema cerebral, hidrocefalia obstrutiva e hérnia cerebral [1]. Além disso, a paralisia facial observada no paciente aqui relatado posteriormente à radioterapia pode estar relacionada com a presença do tumor (e não da radioterapia), uma

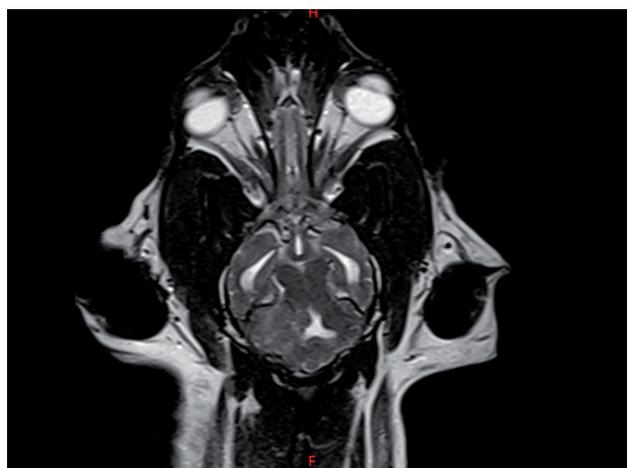


Figura 1. Ressonância magnética do crânio de uma cadela da raça Pastor de Shetland, de 9 anos de idade. Em corte axial observa-se lesão expansiva extra-axial em fossa caudal, lado direito, estendendo-se desde a região da raiz do nervo trigêmeo até o aspecto caudal da medula oblonga neste lado, medindo cerca de $2,1 \times 1,4 \times 2,6$ cm. A lesão apresenta intenso realce homogêneo pós-contraste, e mantém contato direto com o plexo coróide do quarto ventrículo.

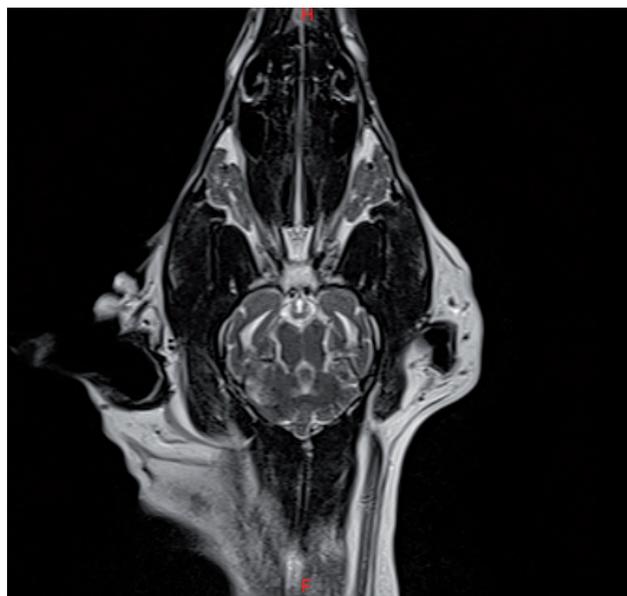


Figura 2. Ressonância magnética do crânio de uma cadela da raça Pastor de Shetland, de 9 anos de idade. Lesão expansiva extra-axial ainda evidente, medindo agora $1,9 \times 0,8 \times 2,3$ cm (diminuição de cerca de 54% em relação ao volume tumoral anterior). Quarto ventrículo deslocado pela neoformação.

vez que meningiomas unilaterais podem ocasionar déficit de sensibilidade facial contralateral a lesão [1].

O diagnóstico de neoplasias intracranianas deve incluir técnicas avançadas de imagem. A tomografia computadorizada no presente relato foi de suma importância para o diagnóstico e planejamento da terapêutica, corroborando com dados da literatura que citam a tomografia como altamente sugestiva para meningiomas em cães, cursando com intenso realce de contraste em toda lesão e efeitos de massa com distorção de simetria cerebral [12].

A análise do líquido cefalorraquidiano é controversa na literatura, uma vez que em pacientes com aumento da pressão intracraniana (em casos de neoplasia, por exemplo) o risco de herniação cerebral é iminente durante a coleta [6], além disso as alterações observadas tendem a ser inespecíficas e normalmente, inflamatórias [6]. De fato, os achados de imagem tomográficas cumpriam com os critérios para suspeita de meningioma, e nesses casos a coleta de líquido foi evitada [12,6]. Uma vez expostos os riscos da coleta de líquido ao tutor do animal, optou-se pela não realização do procedimento.

As terapias disponíveis para o meningioma em cães podem compreender cirurgia, radioterapia, e terapia medicamentosa paliativa. O uso do corticoide como terapia única e paliativa está relacionado a sobrevidas curtas, menor que 4 meses [3]. Entretanto, essa conduta pode promover melhora dos sinais clínicos, como ocorreu no presente caso, e isso se explica pela diminuição da permeabilidade dos capilares tumorais, o que diminui o suprimento sanguíneo para o tumor, além de reduzir o edema cerebral secundário [1].

A cirurgia é a principal modalidade de tratamento do meningioma em cães. No entanto, as margens cirúrgicas estarão comprometidas nesses casos e a radioterapia adjuvante é recomendada. Em um estudo, cães com meningioma cerebral tratados apenas com cirurgia tiveram sobrevida média de 7 meses, enquanto naqueles tratados com cirurgia e radioterapia a sobrevida foi de 16,5 meses [3].

Em muitos casos, a localização do tumor limita o acesso para a exérese cirúrgica e até mesmo para a biópsia incisional da massa cerebral. Nestes casos, a radioterapia é iniciada sem o diagnóstico histopatológico da massa, com diagnóstico presuntivo de meningioma baseado nos exames de imagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética.

Assim como no presente relato, a radioterapia com fonte de Cobalto-60 também foi utilizada no tratamento primário de massas intracranianas (incluindo meningiomas e gliomas), obtendo média de sobrevida de 250 dias, com 37% dos cães com sobrevida superior a 1 ano [14]. Nesse mesmo estudo, os únicos efeitos agudos observados foram ceratoconjuntivite seca, otite e mucosite e não foram observados efeitos colaterais tardios. Outro estudo, utilizando radioterapia de megavoltagem com acelerador linear, observou sobrevida de 536 dias em cães com diagnóstico presuntivo de meningioma e 512 dias para gliomas [11].

Em outro estudo, cães diagnosticados com massas cerebrais por tomografia computadorizada e ressonância magnética foram tratados com radioterapia com doses variando entre 35 a 52,5Gy e divididos em grupos de acordo com a localização das massas (extra-axial, intral-axial e localização pituitária) [4]. A média de sobrevida observada foi de 700 dias sem ocorrência de efeitos colaterais agudos ou tardios, não havendo diferença significativa entre os grupos. A utilização da radioterapia trimensional em outro estudo, não identificou diferença significativa em achados clínicos e de imagem quando comparados cães tratados com radioterapia única e radioterapia adjuvante à cirurgia, sugerindo que a radioterapia pode ser uma alternativa viável à cirurgia [10].

A hidroxireia já é amplamente utilizada no tratamento de tumores intracranianos na medicina humana e pode ser uma opção em casos inoperáveis, uma vez que existem poucos centros de radioterapia veterinária e muitos pacientes podem ter limitações clínicas quanto à necessidade de anestésias sucessivas neste tipo de tratamento. Trata-se de um antimetabólito que afeta principalmente o estágio S do ciclo celular, sendo útil no tratamento de neoplasias de crescimento lento e baixo índice mitótico [9]. O efeito colateral mais frequente é a mielossupressão progressiva. A hidroxireia, associada à corticoterapia, foi utilizada no tratamento de meningioma intracraniano canino na dose de 30 mg.kg⁻¹ com remissão parcial do tumor e melhora nos sinais clínicos (recuperação da visão e melhora no nível de consciência) com sobrevida global de 14 meses [15]. No entanto, o uso crônico de esteroide no paciente induziu à síndrome de Cushing, hepatomegalia e elevação da atividade das enzimas hepáticas.

A reirradiação pode ser uma opção terapêutica em pacientes que apresentam recidiva ou progressão tumoral após o primeiro ciclo de radioterapia. No

presente relato, assim como descrito na literatura, optou-se pelo segundo ciclo de radioterapia baseado na redução acentuada do volume tumoral e longa sobrevivência observada após o primeiro tratamento. Estudos anteriores observaram 10 meses de sobrevivência global em cães submetidos à reirradiação de neoplasias de sistema nervoso central. Os critérios para a reirradiação descritos nestes trabalhos foram o intervalo de pelo menos 1 ano após o primeiro ciclo de tratamento e emprego de menores doses no segundo ciclo de tratamento com relação ao primeiro (22 a 46Gy) [8,16]. Há poucos relatos na literatura sobre a tolerância do tecido nervoso central para a reirradiação, no que diz respeito ao reparo do tecido nervoso central após o primeiro curso de radiação. Estudos *in vivo* observaram total recuperação de tecido nervoso 2 anos após a radioterapia, utilizando doses de 44Gy [2]. Outras experiências não relataram nenhuma injúria severa em tecido nervoso com doses acumulativas de 110Gy após reirradiação [16]. A excelente resposta clínica e

ausência de efeitos colaterais agudos e tardios após o primeiro ciclo da radioterapia do presente relato, demonstrou boa tolerância e importante melhora na qualidade de vida do paciente. Por esse motivo optou-se por reproduzir o mesmo protocolo de radioterapia do primeiro curso de radiação.

A radioterapia primária pode ser uma opção eficaz no tratamento de meningiomas intracranianos em cães, com redução parcial do volume tumoral, melhora acentuada dos sinais clínicos neurológicos e efeitos colaterais leves.

MANUFACTURERS

¹Best Theratronics Ltd. Ontario, ON, Canada.

²Laboratório Cristália. São Paulo, SP, Brazil.

³Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

⁴Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

⁵Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. São Paulo, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Adamo P. F., Forrest L. & Dubielzig R. 2004. Canine and Feline Meningiomas: Diagnosis, Treatment and Prognosis. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 26: 951-965.
- 2 Ang K.K., Price R.E., Stephens L.C., Jiang G.L., Feng Y., Schultheiss T.E. & Peters L.J. 1993. The Tolerance of Primate Spinal Cord to Re-irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 25(3): 459-464.
- 3 Axlund T.W., McGlasson M.L. & Smith A.N. 2002. Surgery Alone or in Combination with Radiation Therapy for Treatment of Intracranial Meningiomas in Dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 221(11): 1597-1600.
- 4 Bley C.R., Sumova A., Roos M. & Kaser-Hotz B. 2005. Irradiation of brain tumors in dogs with neurologic disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 19(6): 849-854.
- 5 Bondy M. & Lee Ligon B. 1996. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: A review. *Journal of Neuro-Oncology*. 29(3): 197-205.
- 6 Chaves R.O., Beckmann D.V., Copat B., Feranti J.P.S., Oliveira M.T., De Souza F.W., Schwab M.L. & Mazzanti A. 2016. Meningioma encefálico em cães. *Acta Scientiae Veterinariae*. 44: 136. 5p.
- 7 Costa R.C. 2016. Neoplasias do sistema nervoso. In: Daleck C.R. & De Nardi A.B. (Eds). *Oncologia em Cães e Gatos*. 2.ed. Rio de Janeiro: Roca, pp.412-427.
- 8 Fornel P., Delisle F., Devauchelle P. & Rosenberg D. 2007. Effects of radiontherapy on pituitary corticotroph macro tumors in dogs: a retrospective study of 12 cases. *The Canadian Veterinary Journal*. 48(5): 481.
- 9 Jung D.I., Lim C.Y., Kang B.T., Kim J.W., Yoo J.H. & Park H.M. 2008. Long-term chemotherapy with hydroxyurea in a dog with suspected intracranial meningioma. *Journal of Veterinary Clinics*. 25(6): 514-517.
- 10 Keyerleber M.A., McEntee M.C., Farrelly J., Thompson M.S., Scrivani P.V. & Dewey C.W. 2015. Three-dimensional conformal radiation therapy alone or in combination with surgery for treatment of canine intracranial meningiomas. *Veterinary and Comparative Oncology*. 13(4): 385-397.
- 11 Magalhães T. R., Benoît J., Něčová S., North S. & Queiroga F. L. 2021. Outcome After Radiation Therapy in Canine Intracranial Meningiomas or Gliomas. *In vivo*. 35(2): 1117-1123.
- 12 Motta L., Mandara M.T. & Skerritt G.C. 2012. Canine and feline intracranial meningiomas: an updated review. *Veterinary Journal*. 192(2): 153-165.

- 13 **Snyder J.M., Shofer F.S., Van Winkle T.J. & Massicotte C. 2006.** Canine intracranial primary neoplasia: 173 Cases (1986-2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 20(3): 669-675.
- 14 **Spugnini E.P., Thrall D.E., Price G.S., Sharp N.J., Munana K. & Page R.L. 2000.** Primary irradiation of canine intracranial masses. *Veterinary Radiology & Ultrasound.* 41(4): 377-380.
- 15 **Tamura S., Tamura Y., Ohoka A., Hasegawa T. & Uchida K. 2007.** A canine case of skull base meningioma treated with hydroxyurea. *Journal of Veterinary Medical Science.* 69(12): 1313-1315.
- 16 **Veninga T., Langendijk H.A., Slotman B.J., Rutten E.H., van der Kogel A.J., Prick M.J., Keyser A. & van der Maazen R.W. 2001.** Reirradiation of primary brain tumours: survival, clinical response and prognostic factors. *Radiotherapy and Oncology.* 59(2): 127-137.