

Meningiomas e microambiente tumoral: expressão de PD-L1 e interferon gama no prognóstico

Meningiomas and the tumor microenvironment: expression of PD-L1 and expression of PD-L1 and interferon-gamma in the prognosis

Gunter Gerson^{1,2}; Paulo G. B. Silva³; Carlos Eduardo L. Soares¹; Gabriel C. L. Chagas¹; Amanda R. Rangel¹; Aline K. A. Rodrigues²; Cleto D. Nogueira²; Fábio R. F. Távora¹

1. Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2. Laboratório Argos de Patologia, Fortaleza, Ceará, Brasil.
3. Unichristus, Bioestatística e Odontologia, Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

Introdução: Os meningiomas são os tumores intracranianos mais comuns em adultos. Um dos mecanismos utilizados por células tumorais para escapar da morte por células imunes é interferir em checkpoints imunológicos, impedindo, assim, o estabelecimento de resposta imune adequada. Seguindo esse conceito, um alvo promissor para uma terapia imunomoduladora é o bloqueio do eixo de morte celular programada 1 (PD-1)/ligante de morte celular programada 1 (PD-L1), conhecido por ser crucial para mecanismos de escape imune. O interferon gama (IFN- γ) se relaciona com a expressão de PD-L1, sendo produzido por células T ativadas; pode promover a hiper-regulação da expressão de PD-L1 em células tumorais. **Métodos:** Estudo de coorte transversal retrospectivo que analisou 93 pacientes diagnosticados com meningioma de diversos graus. Reações imuno-histoquímicas das proteínas PD-L1 e do IFN- γ foram realizadas. **Resultados:** Este estudo não detectou imunossupressão de PD-L1 em nenhum dos 93 casos analisados. A expressão de PD-L1 em células de meningioma e seu papel potencial na imunossupressão local não estão totalmente estabelecidos, e a indicação de terapia anti-PD-L1 como tratamento alternativo para meningiomas ainda é controversa. **Conclusão:** A imunossupressão de IFN- γ relacionou-se com menores taxas de recidiva tumoral e maior tempo de sobrevida livre de progressão de doença. Constatou-se ainda relação com ausência de pleomorfismo, melhor diferenciação e menor grau tumoral para este marcador.

Unitermos: meningioma; microambiente tumoral; prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Meningiomas are the most common intracranial tumors in adults. One of the mechanisms used by tumor cells to escape death by immune cells is to interfere with immunological checkpoints, thereby preventing the establishment of adequate immune response. Following this concept, a promising target for an immunomodulatory therapy is blocking programmed cell death 1 (PD-1)/programmed cell death ligand 1 (PD-L1 axis), which is known to be crucial for immune escape mechanisms. Interferon-gamma (IFN- γ) is related to PD-L1 expression, produced by activated T cells, and may promote hyper-regulation of PD-L1 expression in tumor cells. **Methods:** The retrospective cross-sectional cohort study analyzed 93 patients diagnosed with meningioma of different degrees, and immunohistochemical reactions of PD-L1 and IFN- γ proteins were performed. **Results:** This study did not detect PD-L1 immunosuppression in any of the 93 analyzed cases. The PD-L1 expression in meningioma cells and their potential role in local immunosuppression are not fully established and their indication for anti-PD-L1 therapy as an alternative treatment for meningiomas is still controversial. **Conclusion:** IFN- γ immunosuppression was related to lower rates of tumor recurrence and longer progression-free survival time; there was also a relationship with the absence of pleomorphism, better differentiation and lower tumor grade for this marker.

Key words: meningioma; tumor microenvironment; prognosis.

RESUMEN

Introducción: Los meningiomas son los tumores intracraneales más comunes en personas adultas. Uno de los mecanismos utilizados por células tumorales para escapar de la muerte es interferir con los puntos de control inmunológicos, impidiendo así el establecimiento de una respuesta inmunitaria adecuada. Siguiendo este concepto, un objetivo prometedor para una terapia inmunomoduladora es el bloqueo del eje de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1)/ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1), que es conocido por ser crucial para los mecanismos de escape inmune. El interferón gamma (IFN- γ) se relaciona con la expresión de PD-L1, es producido por células T activadas y puede promover la hiperregulación de la expresión de PD-L1 en células tumorales. **Métodos:** El estudio de cohorte transversal retrospectivo analizó a 93 pacientes diagnosticados con meningioma de grados variables; se realizaron reacciones inmunohistoquímicas de las proteínas PD-L1 y del IFN- γ . **Resultados:** Este estudio no detectó inmunoexpresión de PD-L1 en ningún de los 93 casos analizados. La expresión de PD-L1 en células de meningioma y su función potencial en la inmunosupresión local no están totalmente establecidas, y su indicación de terapia anti-PD-L1 como tratamiento alternativo para meningiomas aún es controvertida. **Conclusión:** La inmunoexpresión de IFN- γ se relacionó con bajas tasas de recidiva tumoral y más tiempo de supervivencia libre de enfermedad, y se constató relación con ausencia de pleomorfismo, mejor diferenciación y grado tumoral más bajo para este marcador.

Palabras clave: meningioma; microambiente tumoral; pronóstico.

INTRODUÇÃO

Os meningiomas são originados das células aracnoides das meninges; são os tumores intracranianos mais comuns em adultos⁽¹⁻⁴⁾. Representam, aproximadamente, 35% dos tumores primários do sistema nervoso central (SNC), com incidência de 7,44 casos por cada 100.000 habitantes nos Estados Unidos⁽⁵⁾. Os meningiomas podem se desenvolver no indivíduo em qualquer idade, embora sejam mais comuns entre 60 e 70 anos^(5, 6). As mulheres têm três vezes mais chances de desenvolver meningiomas do que os homens⁽⁶⁾. A maioria dos meningiomas são tumores benignos que crescem lentamente, com baixa taxa de recorrência e longo tempo de sobrevivência⁽⁷⁾; em sua maioria, são localizados e não invasivos. No entanto, alguns meningiomas comportam-se agressivamente, com invasão do cérebro adjacente, alta propensão à recorrência e, em casos raros, metástases extracranianas⁽⁸⁾.

Interações entre células imunes e neoplásicas desempenham um papel importante durante a progressão maligna; designa-se, então, o conceito de imunodeficiência do câncer⁽⁹⁾. Um dos mecanismos utilizados por células tumorais para escapar da morte por células imunes é a interferência em *checkpoints* imunológicos, impedindo, assim, o estabelecimento de resposta imune adequada⁽¹⁰⁾. Seguindo esse conceito, um alvo promissor para uma terapia imunomoduladora é o bloqueio do eixo de morte celular programada 1 (PD-1)/ligante de morte celular programada 1 (PD-L1), conhecido por ser crucial para mecanismos de escape imune^(11, 12).

O interferon gama (IFN- γ) relaciona-se com a expressão de PD-L1; é produzido por células T ativadas e pode promover a

hiper-regulação da expressão de PD-L1 em células tumorais por mecanismos moleculares ainda não completamente elucidados⁽¹³⁾. Esse efeito é chamado de “resistência imune adaptativa”⁽¹³⁾. Alguns estudos apresentam a terapia com interferon como alternativa para tratamento de meningiomas recorrentes e refratários⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Evidências sugerem sua ação antiproliferativa, imunomoduladora e antiangiogênica nesses tumores^(15, 16).

OBJETIVOS

Avaliar a expressão do modulador imune PD-L1 e do IFN- γ e sua relação com a sobrevida livre de progressão de doença, bem como analisar a correlação entre aspectos clínicos e morfológicos com a imunoexpressão de PD-L1 e IFN- γ : idade, sexo, localização, grau tumoral, invasão de parênquima cerebral, presença de macronúcleolos, necrose espontânea, hiper celularidade, subtipos morfológicos, pleomorfismo tumoral e atividade mitótica.

MÉTODOS

Estudo de corte transversal retrospectivo que analisou 93 pacientes diagnosticados com meningioma provenientes de banco de dados e arquivos de um laboratório particular de patologia cirúrgica da cidade de Fortaleza, Ceará, Brasil, no período de 2010 a 2018. Todos os diagnósticos patológicos foram revisados e confirmados por dois neuropatologistas de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), em sua última edição de 2016. Os parâmetros clínicos analisados foram: idade, sexo, localização do tumor e sobrevida livre de progressão de doença

no período do estudo. A sobrevida livre de progressão de doença foi definida como tempo desde o diagnóstico inicial dos pacientes até a data da detecção de recidiva tumoral ou conclusão do período de seguimento do estudo no ano de 2018. Considerou-se como progressão de doença a recidiva tumoral após tratamento inicial ou morte do paciente por complicação da doença, no período de realização do estudo. Os parâmetros patológicos analisados foram: grau tumoral, índice mitótico, invasão de parênquima cerebral, presença de macronúcleo, necrose espontânea, hiperplasticidade e pleomorfismo. Dois blocos de parafina contendo amostras de todos os tumores foram confeccionados utilizando a técnica de *tissue micro-array* (TMA). *Punches* de 2 mm foram realizados nos tumores em áreas previamente estabelecidas em blocos de parafina selecionados de cada caso. No total, 93 *punches* foram realizados, sendo confeccionados dois blocos de TMA.

A reação imuno-histoquímica da proteína PD-L1 foi realizada utilizando-se dois clones: 1. clone Ventana SP263 (Roche Diagnostics, 740-4907); 2. clone Dako 22C3 (DAKO Autostainer, AS480). Para interpretação dos resultados, apenas a expressão de PD-L1 em células tumorais foi avaliada, tendo em vista que esses tumores não costumam apresentar linfócitos infiltrantes tumorais em seu microambiente. A positividade de PD-L1 foi definida pela porcentagem positiva de qualquer intensidade de marcação membranar. A expressão de PD-L1 foi agrupada em casos positivos e negativos. A reação imuno-histoquímica do IFN- γ foi realizada utilizando o clone 4SB3 (Ventana Medical Systems, Inc., Tucson-AZ). A marcação tumoral intracelular de qualquer intensidade foi considerada positiva, e a ausência de marcação tumoral, negativa. A expressão de IFN- γ foi agrupada em casos positivos e negativos.

Os pacientes selecionados foram diagnosticados com meningioma de qualquer grau ou subtipo morfológico e apresentavam informações clínicas devidamente reportadas em formulários de solicitação para realização de estudo anatomopatológico, além de possibilidade de contato para obtenção de informações sobre recidiva, complicações e óbito relacionado com a doença. Foram excluídos pacientes que não apresentavam disponibilidade de tecido tumoral suficiente para análise imuno-histoquímica, os que tinham registros inadequados de informações clínicas, os que não receberam tratamento padrão com cirurgia e/ou radioterapia ou aqueles com quem não foi possível realizar contato para obtenção de novas informações.

Os dados foram tabulados no Microsoft Excel e exportados para o *software* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 20.0 para Windows, no qual as análises foram realizadas com intervalo de confiança de 95%. A frequência absoluta e o percentual de cada variável foram expressos, sendo cruzados por meio dos testes exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

RESULTADOS

Não houve imunoposição de PD-L1 em nenhum dos 93 casos analisados, avaliando-se os dois clones utilizados. As reações imuno-histoquímicas foram validadas com controles externos positivos e protocolos específicos seguidos para cada anticorpo testado (**Figura 1**).

Do total de pacientes avaliados, 22,6% apresentaram imunoposição de IFN- γ (**Figura 2**). As mulheres apresentaram maior expressão de IFN- γ do que os homens (52,4%) ($p = 0,03$) (**Tabela 1**).

Nosso estudo mostrou que a maioria dos tumores com imunoposição de IFN- γ localizavam-se em lobos cerebrais (42,3%), quando comparados com outras topografias ($p = 0,014$) (**Tabela 1**).

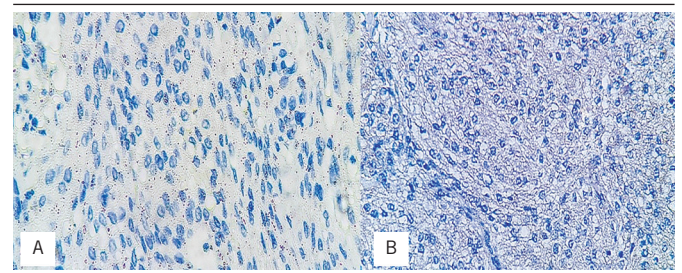


FIGURA 1 – Reações imuno-histoquímicas negativas com os dois clones testados (aumento de 20 \times). Ausência de marcação circunferencial completa ou membranar parcial em todos os casos avaliados

Fonte: elaborada pelo autor.

A) PD-L1: clone Dako 22C3; B) PD-L1: Ventania SP263.
PD-L1: ligante de morte celular programada 1.

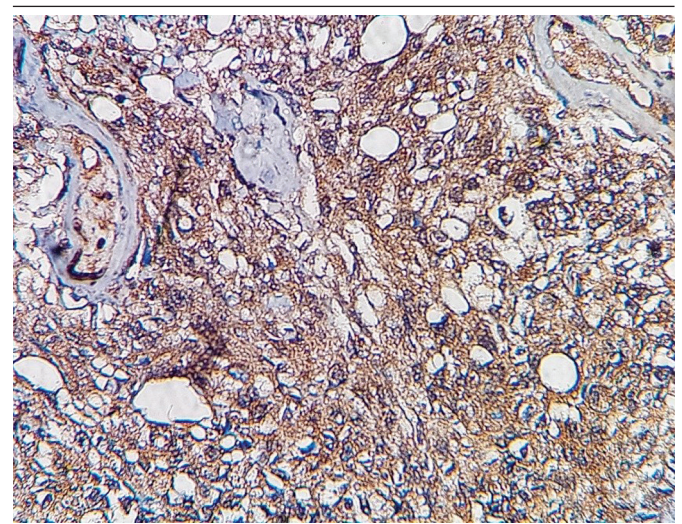


FIGURA 2 – Reação imuno-histoquímica para IFN- γ (aumento de 20 \times); positividade difusa em células lesionais

Fonte: elaborada pelo autor.
IFN- γ : interferon gama.

TABELA 1 – Análise da imunoposição de IFN- γ e sua relação com variáveis clínicas em pacientes portadores de meningioma

	IFN- γ				Valor de p
	Não		Sim		
	n	%	n	%	
Idade					
Até 55	37	51,4	10	47,6	0,761
> 55	35	48,6	11	52,4	
Sexo					
Feminino	55*	76,4	11	52,4	0,033
Masculino	17	23,6	10*	47,6	
Localização					
Lobos cerebrais	40*	55,5	9	42,3	0,014
Meninges	5	6,9	0	0	
Esfenoide	4	5,6	0	0	
Extra-axial	2	2,8	5*	23,8	
Extradural	3	4,2	0	0	
Bulbo/goteira olfatória	5*	6,9	0	0	
Outros	13	18,1	7*	33,9	

Fonte: elaborada pelo autor.

IFN- γ : interferon gama; * $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

A imunoposição de IFN- γ também se relacionou com a ausência de pleomorfismo nas células tumorais, revelando que esse marcador confere melhor diferenciação e menor grau tumoral. Do total de pacientes que apresentavam imunoposição de IFN- γ , 85,7% não exibiam pleomorfismo celular e 14,3%, apenas pleomorfismo leve. Nenhum dos tumores com pleomorfismo moderado ou acentuado apresentou imunoposição de IFN- γ ($p = 0,04$) (Tabela 2).

Do total de pacientes que apresentavam imunoposição de IFN- γ , 71,4% eram meningiomas grau I; e 28,6%, meningiomas atípicos. Nenhum dos tumores grau III mostrou imunoposição de IFN- γ ($p = 0,13$). Dos tumores grau I, os subtipos meningotelial e fibroso foram os que mais expressaram IFN- γ , com 33% e 19%, respectivamente ($p = 0,5$) (Tabela 2 e Figura 3).

A imunoposição do IFN- γ apresentou-se como variável redutora de risco de recidiva e mostrou melhora da sobrevida livre de progressão de doença. Do total de casos que recidivaram, cerca de 85% não exibiam imunoposição de IFN- γ ($p = 0,36$) (Tabela 3). Ressalta-se ainda que, neste estudo, os casos que apresentaram expressão de IFN- γ tiveram média de 71 meses de sobrevida livre de progressão de doença contra 65 meses dos casos que não apresentavam imunoposição desse marcador ($p = 0,228$). Esses resultados, porém, não mostraram significância estatística.

Quando consideramos a imunoposição de IFN- γ como variável de entrada forçada – variável que, mesmo não influenciando significativamente o desfecho de sobrevida livre de progressão de doença, apresenta-se como foco de estudo –, notamos que a ausência da expressão desse marcador relaciona-se

TABELA 2 – Análise da imunoposição de IFN- γ e sua relação com variáveis morfológicas em pacientes portadores de meningioma

	IFN- γ				Valor de p
	Não		Sim		
	n	%	n	%	
Índice mitótico					
0 cels	58	80,6	14	66,7	0,18
> 0 cels	14	19,4	7	33,3	
Invasão do parênquima cerebral					
Não	68	94,4	20	95,2	0,887
Sim	4	5,6	1	4,8	
Macronúcleo					
Não	67	93,1	19	90,5	0,693
Sim	5	6,9	2	9,5	
Necrose					
Não	64	88,9	16	76,2	0,14
Sim	8	11,1	5	23,8	
Hiperplasticidade					
Não	71	98,6	21	100	0,587
Sim	1	1,4	0	0	
Pleomorfismo					
Ausente	65	90,3	18	85,7	0,044
Leve	1	1,4	3	14,3	
Moderado	5	6,9	0	0	
Intenso	1	1,4	0	0	
Subtipo morfológico					
Anaplásico	3	4,2	0	0	0,571
Angiomatoso	1	1,4	1	4,8	
Atípico	9	12,5	6	28,6	
Fibroso	9	12,5	4	19	
Meningotelial	37	51,4	7	33,3	
Metaplásico	2	2,8	1	4,8	
Papilífero	1	1,4	0	0	
Psamomatoso	5	6,9	1	4,8	
Transicional	5	6,9	1	4,8	
Grau histológico					
I	59	81,9	15	71,4	0,136
II	9	12,5	6	28,6	
III	4	5,6	0	0	
Grau histológico					
I	59	81,9	15	71,4	0,293
II/III	13	18,1	6	28,6	

Fonte: elaborada pelo autor.

IFN- γ : interferon gama; * $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

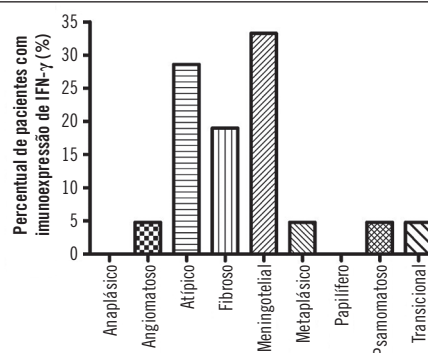


FIGURA 3 – Imunoposição de IFN- γ nos subtipos morfológicos de meningiomas

Fonte: elaborada pelo autor.

IFN- γ : interferon gama.

TABELA 3 – Análise da imunexpressão de IFN- γ e sua relação com a taxa de recidiva tumoral em pacientes portadores de meningioma

	Total	Recidiva				Valor de p	
		Não		Sim			
IFN- γ	n	%	n	%	n	%	
Não	72	77,4	55	75,3	17	85	0,360
Sim	21	22,6	18	24,7	3	15	

Fonte: elaborada pelo autor.

IFN- γ : interferon gama; $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

com a redução do tempo médio de sobrevida livre de progressão de doença em 3,46 vezes ($p = 0,01$) (Figura 4 e Tabela 4).

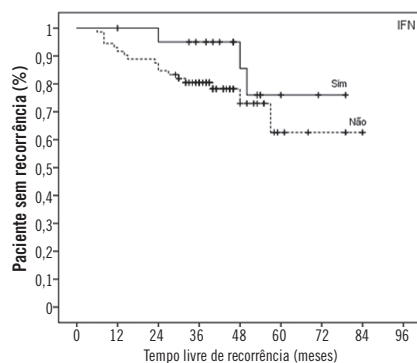


FIGURA 4 – Curva de Kaplan-Meier relacionando o tempo livre de recorrência e o percentual de pacientes sem recorrência do tumor

Fonte: elaborada pelo autor.

TABELA 4 – Análise multivariada de variáveis clínicas e morfológicas, utilizando o IFN como variável de entrada forçada

	Valor de p	HR	IC 95%	
Tempo livre de progressão de doença				
Sexo (masculino)	0,623	1,37	0,39	4,73
Índice mitótico (> 0)	0,482	1,96	0,3	12,75
Invasão do parênquima cerebral (sim)	0,595	1,48	0,35	6,23
Macronúcleo (sim)	0,383	0,43	0,06	2,86
Necrose (sim)	0,692	1,3	0,35	4,79
Hiperplasticidade (sim)	0,375	3	0,27	33,94
Pleomorfismo (presente)	0,358	2,26	0,4	12,89
Subtipo morfológico (anaplásico/atípico)	0,474	3,26	0,13	82,87
Grau histológico (II/III)	0,306	7,79	0,15	396,31
Tempo livre de progressão de doença (IFN como variável de entrada forçada)				
Sexo (masculino)	0,392	1,52	0,58	3,94
Índice mitótico (> 0)	0,623	1,49	0,3	7,31
Invasão do parênquima cerebral (sim)	0,965	0,98	0,33	2,89
Macronúcleo (sim)	0,478	0,63	0,18	2,23
Necrose (sim)	0,288	1,71	0,64	4,56
Hiperplasticidade (sim)	0,42	2	0,37	10,78
Pleomorfismo (presente)	0,353	1,73	0,54	5,51
Subtipo morfológico (anaplásico/atípico)	0,482	2,19	0,25	19,47
Grau histológico (II/III)	0,127	8,33	0,55	126,77
IFN (ausente)	0,012	3,46	1,31	9,15

Fonte: elaborada pelo autor.

IFN: interferon; HR: hazard risk; IC: intervalo de confiança; $p < 0,05$, regressão de COX.

DISCUSSÃO

Alguns trabalhos mostraram o PD-L1 altamente expresso em glioblastoma^(17, 18), bem como em meningiomas de alto grau⁽¹⁹⁾, elevando a possibilidade de inibição do ponto de checagem imune nos tumores do SNC para os quais ensaios clínicos estão em andamento^(19, 20). Estudos por imuno-histoquímica avaliaram a expressão de PD-L1 em células tumorais e concluíram que sua maior expressão, tanto no tumor quanto no microambiente tumoral, se correlaciona com o pior prognóstico e o tempo de sobrevida reduzido e/ou maior grau tumoral^(21, 22). Alguns ensaios clínicos recentes de agentes visando PD-1 ou PD-L1 demonstraram regressão tumoral durável e estabilização prolongada da doença em pacientes com carcinoma pulmonar de células não pequenas, melanoma, carcinoma renal de células clara e linfoma de Hodgkin⁽²³⁻²⁷⁾.

Nosso estudo não detectou imunexpressão de PD-L1 em nenhum dos 93 casos analisados.

Wang *et al.* (2018)⁽²⁸⁾ estudaram a imunexpressão de PD-L1 em tumores relacionados com a neurofibromatose tipo 1 e 2, analisando um total de 10 meningiomas de grau não especificado em portadores de neurofibromatose tipo 2. Esse estudo trabalhou com blocos de TMA e realizou reações imuno-histoquímicas com dois clones de anticorpos anti-PD-L1 (clones SP142 e E1L3N); foram considerados positivos os casos que apresentaram mais de 5% de expressão membranar de PD-L1 em células tumorais. Os resultados mostraram imunexpressão de PD-L1 em quatro dos 10 casos para o clone SP142 e em dois dos 10 casos para o clone E1L3N. Essas divergências em relação ao nosso estudo parecem estar associadas à diferença de clones utilizados e ao fato de os meningiomas selecionados serem relacionados com portadores de neurofibromatose, além de apresentarem populações significativas de linfócitos infiltrantes tumorais, que também foram contabilizados neste trabalho⁽²⁸⁾.

Em contraste, Du *et al.* (2014)⁽²⁹⁾ encontraram alta expressão da proteína PD-L1 em cerca de 40% de tumores grau I, 60% de grau II e 80 de grau III. Esse estudo detectou a presença de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) relacionado com o PD-L1 pela técnica de transcriptase reversa-reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), com extração de ácido ribonucleico (RNA) de amostra de meningiomas de diversos graus congelados, além da pesquisa da imunexpressão da proteína PD-L1 pela técnica de Immunoblot. Essas diferenças na imunexpressão de PD-L1 encontradas podem refletir a necessidade de se utilizar técnicas moleculares mais acuradas que reflitam a real expressão dessa proteína.

Apontamos ainda o fato de nosso estudo ter utilizado a técnica de representação de material por TMA, em que algumas áreas representativas do tumor são selecionadas para realização das reações imuno-histoquímicas. Pode haver viés de amostragem na análise dos tumores, tendo em vista que apenas uma área será sujeita a análise, e não toda a extensão tumoral.

Um relatório publicado recentemente mostrou o caso de um paciente com adenocarcinoma pulmonar metastático que também apresentava diagnóstico de meningioma, tendo sido tratado com o anticorpo monoclonal anti-PD-L1 Nivolumabe, para o primeiro. Houve diminuição no tamanho do meningioma⁽³⁰⁾.

O tratamento de meningiomas com o anticorpo monoclonal anti-PD-L1 mostrou diminuição significativa no tamanho do tumor, segundo Gelerstein *et al.*⁽³⁰⁾. PD-L1 também foi encontrado expresso em macrófagos infiltrantes em meningiomas, além de células tumorais^(31, 32). Isso aponta que as populações de células imunes no microambiente tumoral interferem na imunossupressão do PD-L1.

Em estudo recente, Hao S *et al.* (2019)⁽³³⁾ avaliaram 92 casos de meningiomas de base de crânio, realizando sequenciamento gênico para verificação de mutações que poderiam estar associadas às vias de inibição de *checkpoint* imunológico. Eles concluíram que os meningiomas que apresentavam a mutação TRAF7 tiveram maiores níveis de expressão de PD-L1, que foi mensurada por técnicas de imuno-histoquímica e Western blot, afirmando ainda o papel crucial de vias mutagênicas na supressão da resposta imune no microambiente tumoral. Este estudo apresenta uma reflexão sobre o papel de diversas vias mutagênicas, as quais guardam relação com os mecanismos de escape imune tumoral e influenciam a expressão do PD-L1, ainda não totalmente elucidados.

Porém, outros estudos anteriores mostraram resultados semelhantes aos nossos^(28, 34), revelando baixa expressão de PD-L1, sugerindo, inclusive, que a expressão desse biomarcador seja incomum em meningiomas.

Alguns autores chegam a questionar a aplicabilidade da imunoterapia em meningiomas e argumentam que esse tratamento se torne uma opção excepcional em casos de meningiomas recorrentes que possuam um rico infiltrado de células T inflamatória^(35, 36).

A expressão de PD-L1 em células de meningioma e seu papel potencial na imunossupressão local não estão totalmente estabelecidos e sua indicação como tratamento alternativo para meningiomas ainda é controversa⁽³⁰⁻³²⁾.

Verificamos que o tratamento com IFN-alfa (IFN- α) inibe o crescimento de linhas celulares de meningioma humano cultivadas *in vitro*⁽¹⁵⁾. Estudos mostram ainda ser uma terapia

alternativa para meningiomas recorrentes e refratários. Evidências sugerem sua ação antiproliferativa, imunomoduladora e antiangiogênica nesses tumores^(37, 38).

Em um ensaio clínico da OMS, realizado com meningiomas recorrentes e refratários grau 1, em pacientes que realizaram cirurgia e radioterapia, o tratamento com IFN- α demonstrou sobrevida livre de progressão de doença em seis e 12 meses, de 52% e 29%, respectivamente⁽³⁹⁾.

O tratamento atual do meningioma de alto grau utiliza cirurgia citorrredutora com a intenção de ressecção completa, muitas vezes envolvendo mais de uma cirurgia, além de radioterapia. Chamberlain e Glantz (2008)⁽³⁹⁾ estudaram a utilização de IFN- α no tratamento de meningiomas de alto grau, mas concluíram não haver impacto em sobrevida. Os resultados de seis indivíduos com quadro não ressecável e recorrente que receberam IFN- α durante cinco dias por semana mostrou que um paciente teve menor redução do tumor e quatro mostraram doença estável, que durou até 14 meses⁽³⁹⁾.

Um estudo maior e mais longo com 12 pacientes relatou que nove deles tiveram doença estável após tratamento com IFN- α , que durou até oito anos⁽⁴⁰⁾. Outro estudo mais recente publicado com 35 pacientes com meningioma grau I, que receberam diariamente INF- γ subcutâneo⁽³⁹⁾, mostrou que 10 pacientes tiveram toxicidade leve, necessitando de redução da dose da droga; mas, no geral, a droga era segura. Vinte e cinco pacientes (74%) apresentaram doença estável com tempo mediano até a progressão tumoral de sete meses, e apenas nove (26%) tiveram progressão da doença^(39, 41).

Nosso estudo apresentou resultados interessantes em relação à imunossupressão de IFN- γ , assinalando que seja uma possível variável redutora de risco de recidiva e melhora da sobrevida livre de doença.

Observamos também que os pacientes com imunossupressão de IFN- γ tiveram menores taxas de recidiva tumoral e maior tempo de sobrevida livre de progressão de doença, apesar de não termos encontrado significância estatística em alguns resultados, que pode ser atribuída a uma questão de amostragem e população estudada.

Analisando o IFN- γ como variável de entrada forçada, encontramos que a ausência da expressão desse marcador reduz em 3,46 vezes o tempo médio de sobrevida livre de progressão de doença. Constatamos ainda uma diferença da imunossupressão em relação ao sexo do paciente: mulheres apresentaram maior expressão de IFN- γ em relação aos homens. Nosso estudo mostrou que a maioria dos tumores com imunossupressão de IFN- γ localizavam-se em lobos cerebrais (42,3%).

Detectamos ainda que a imunossupressão de IFN- γ se relacionou com a ausência de pleomorfismo nas células tumorais, evidenciando

que o marcador confere melhor diferenciação e menor grau tumoral, além de maiores taxas de sobrevida livre de progressão de doença (71 meses contra 65 meses dos que não apresentavam a imunoposição do marcador) e teve relação inversa com as taxas de recidiva (85% dos casos que recidivaram não exibiam imunoposição de IFN- γ).

CONCLUSÃO

A expressão de PD-L1 em células de meningioma e seu papel potencial na imunossupressão local não está totalmente estabelecida, e sua indicação de terapia anti-PD-L1 como tratamento alternativo para meningiomas ainda é controversa. Nosso estudo não mostrou imunoposição de PD-L1 nos casos analisados, concordando com diversas publicações

que sugerem a baixa expressão de PD-L1 nesses tumores, orientando que o papel da imunoterapia com anticorpos anti-PD-L1 em meningiomas pode não ter aplicabilidade e resultados favoráveis.

Os pacientes com imunoposição de IFN- γ tiveram menores taxas de recidiva tumoral e maior tempo de sobrevida livre de progressão de doença. Constatamos ainda uma diferença da imunoposição em relação ao sexo do paciente: mulheres apresentaram maior expressão de IFN- γ em relação aos homens, e maior expressão em meningiomas localizados em lobos cerebrais. A imunoposição de IFN- γ também se relacionou com ausência de pleomorfismo nas células tumorais e menor grau tumoral. Concluímos ser esse um possível biomarcador em meningiomas, tendo em vista diversas publicações, relatórios e ensaios clínicos que propõem a utilização do interferon como alternativa terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Van Alkemade H, de Leau M, Dieleman EM, et al. Impaired survival and long-term neurological problems in benign meningioma. *Neuro Oncol.* 2012; 14: 658-66. PubMed PMID: 22406926.
2. Lamszus K. Meningioma pathology, genetics, and biology. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004; 63: 275-86. PubMed PMID: 15099018.
3. Bitzer M, Wöckel L, Luft AR, et al. The importance of pial blood supply to the development of peritumoral brain edema in meningiomas. *J Neurosurg.* 1997; 87: 368-73. PubMed PMID: 9285600.
4. Ragel BT, Jensen RL. Aberrant signaling pathways in meningiomas. *J Neurooncol.* 2010; 99:315–324. PubMed PMID: 20838852.
5. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol.* 2013; 15 (Suppl 2): 50-6. PubMed PMID: 24137015.
6. Wang DJ, Xie Q, Gong Y, et al. Secretory meningiomas: clinical, radiological and pathological findings in 70 consecutive cases at one institution. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013; 6(3): 358-74. PubMed PMID: 23412548.
7. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 1045-54. PubMed PMID: 17110285.
8. Domingues PH, Teodosio C, Ortiz J, et al. Immunophenotypic identification and characterization of tumor cells and infiltrating cell populations in meningiomas. *Am J Pathol.* 2012; 181(5): 1749-61. PubMed PMID: 23978377.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(1): 7-30. PubMed PMID: 28055103.
10. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(2): 115-32. PubMed PMID: 26808342.
11. Luo D, Carter KA, Miranda D, Lovell JF. Chemophotherapy: an emerging treatment option for solid tumors. *Adv Sci.* 2017; 4(1): 1600106. PubMed PMID: 28105389.
12. Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol.* 2016; 17(12): e542-51. PubMed PMID: 27924752.
13. Taube JM, Anders RA, Young GD, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med.* 2012; 4: 127ra137. PubMed PMID: 22461641.
14. Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncology practice: review of interferon biology, clinical applications and toxicities. *Oncologist.* 2001; 6: 34-55. PubMed PMID: 11161227.
15. Koper JW, Zwarthoff EC, Hagemeyer A, et al. Inhibition of the growth of cultured human meningioma cells by recombinant interferon-alpha. *Eur J Cancer.* 1991; 27: 416-9. PubMed PMID: 1828169.
16. Von Marschall Z, Scholz A, Cramer T, et al. Effects of interferon alpha on vascular endothelial growth factor gene transcription and tumor angiogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 437-8. PubMed PMID: 12644537.
17. Parsa AT, Waldron JS, Panner A, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med.* 2007; 13(1): 84-8. PubMed PMID: 17159987.
18. Nduom EK, Wei J, Yaghi NK, et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2016; 18(2): 195-205. PubMed PMID: 26323609.
19. Du Z, Abedalthagafi M, Aizer AA, et al. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma. *Oncotarget.* 2015; 6(7): 4704-16. PubMed PMID: 25609200.
20. Wellenreuther R, Kraus JA, Lenartz D, et al. Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma. *Am J Pathol.* 1995; 146(4): 827-32. PubMed PMID: 7717450.

21. Gao Q, Wang XY, Qiu SJ, et al. Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 971-9. PubMed PMID: 19188168.
22. Wu C, Zhu Y, Jiang J, Zhao J, Zhang XG, Xu N. Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical significance. *Acta Histochem.* 2006; 108: 19-24. PubMed PMID: 16530813.
23. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012; 366(10): 883-92. PubMed PMID: 22397650.
24. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014; 515(7528): 568-71. PubMed PMID: 25428505.
25. Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoeediting. *Nature.* 2012; 482(7385): 400-4. PubMed PMID: 22318521.
26. Yadav M, Jhunjhunwala S, Phung QT, et al. Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. *Nature.* 2014; 515(7528): 572-6. PubMed PMID: 25428506.
27. Guidoboni M, Gafa R, Viel A, et al. Microsatellite instability and high content of activated cytotoxic lymphocytes identify colon cancer patients with a favorable prognosis. *Am J Pathol.* 2001; 159(1): 297-304. PubMed PMID: 11438476.
28. Wang S, Liechty B, Patel S, et al. Programme cell death ligand 1 expression and tumor infiltrating lymphocytes in neurofibromatosis 1 and 2 associated tumors. *J Neurooncol.* 2018; 10: 1-8. PubMed PMID: 29427150.
29. Du Z, Abedalthagfi M, Aizer AA, et al. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (cD274) in anaplastic meningioma. *Oncotarget.* 2014; 6: 4707-16. PubMed PMID: 25609200.
30. Gelerstein E, Berger A, Jonas-Kimchi T, et al. Regression of intracranial meningioma following treatment with nivolumab; case report and review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2017; 37: 51-3. PubMed PMID: 28089420.
31. Bi WL, Wu WW, Santagata S, Reardon DA, Dunn IF. Checkpoint inhibition in meningiomas. *Immunotherapy.* 2016; 8: 721-31. PubMed PMID: 27197540.
32. Han SJ, Reis G, Kohanbash G, et al. Expression and prognostic impact of immune modulatory molecule PD-L1 in meningiomas. *J Neurooncol.* 2016; 130: 543-52. PubMed PMID: 27624915.
33. Hao S, Huang G, Feng J, et al. Non-NF2 mutations have a key effect on inhibitory immune checkpoints and tumor pathogenesis in skull base meningiomas. *J Neurooncol.* 2019; 144(1): 11-20. PubMed PMID: 31177425.
34. Aizer AA, Arvold ND, Catalano P, et al. Adjuvant radiation therapy, local recurrence, and the need for salvage therapy in atypical meningioma. *Neuro Oncol.* 2014; 16: 1547-53. PubMed PMID: 24891451.
35. Chamberlain MC. The role of chemotherapy and targeted therapy in treatment of intracranial meningioma. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24: 666-71. PubMed PMID: 22759739.
36. Jenkins MD, Weber DC, Haylock BJ, Malluci CL, Zakaria R, Javadpour M. Atypical meningioma current management dilemmas and prospective clinical trials. *J Neurooncol.* 2015; 121: 1-7. PubMed PMID: 25258253.
37. Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncology practice: review of interferon biology, clinical applications and toxicities. *Oncologist.* 2001; 6: 34-55. PubMed PMID: 11161227.
38. Von Marschall Z, Scholz A, Cramer T, et al. Effects of interferon alpha on vascular endothelial growth factor gene transcription and tumor angiogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 437-8. PubMed PMID: 12644537.
39. Chamberlain MC, Glantz MJ. Alfa-interferon for recurrent WHO grade I intracranial meningiomas. *Cancer.* 2008; 113: 2146-51. PubMed PMID: 18756531.
40. Muhr C, Gudjonsson O, Lilja A, Hartman M, Zhang ZJ, Langstrom B. Meningioma treated with interferon-alpha, evaluated with [(11)C]-L-methionine positron emission tomography. *Clin Cancer Res.* 2001; 7: 2269-76. PubMed PMID: 11489801.
41. Kaba SE, DeMonte F, Bruner JM, et al. The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B. *Neurosurgery.* 1997; 40: 271-5. PubMed PMID: 9007858.

AUTOR CORRESPONDENTE

Gunter Gerson  0000-0001-9054-253X
e-mail: gunter_gerson@yahoo.com.br



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.