

POSTRADIAČNÁ DEDIFERENCIÁCIA MENINGEÓMU DO CHONDROBLASTICKÉHO OSTEOSARKÓMU

Švajdler M. ml., Bohuš P., Rychlý B. ¹, Šulla I. ², Moram M. ³

Oddelenie patológie, Fakultná nemocnica L. Pasteura, Košice

¹Cytopathos, s. r. o., Bratislava

²Neurochirurgická klinika, Fakultná nemocnica L. Pasteura, Košice

³Diagnostické centrum, s. r. o., Rimavská Sobota

Súhrn

Popisujeme prípad postradiačnej dediferenciácie meningoteliálneho meningeómu do chondroblastického osteosarkómu. Nádor vznikol u 61-ročného muža sedem rokov po adjuvantnom stereotaktickom ožiarení recidivujúceho meningeómu. Histologicky bol zachytený plynulý prechod z atypického meningeómu do klasického chondroblastického osteosarkómu. Pacient zomrel tri týždne po operácii, bez ďalšej onkologickej liečby. Podľa našich vedomostí ide iba o druhý popísaný prípad postradiačnej dediferenciácie meningeómu do osteosarkómu.

Kľúčové slová: meningeóm – anaplastický meningeóm – osteosarkóm – chondroblastický osteosarkóm – postradiačný sarkóm – dediferenciácia

Summary

Post-Radiation Dedifferentiation of Meningioma into Chondroblastic Osteosarcoma

We report a case of post-radiation dedifferentiation of meningothelial meningioma into chondroblastic osteosarcoma. The tumor developed in a 61-year-old man, seven years after adjuvant stereotactical radiotherapy of recurring meningioma. Histologically, there was a continuous transition from atypical meningioma into chondroblastic osteosarcoma. The patient died three weeks after the surgery, without additional oncological treatment. To our knowledge, this case represents only the second reported case of post-radiation dedifferentiation of meningioma into osteosarcoma.

Key words: meningioma – anaplastic meningioma – osteosarcoma – chondroblastic osteosarcoma – post-radiation sarcoma – dedifferentiation

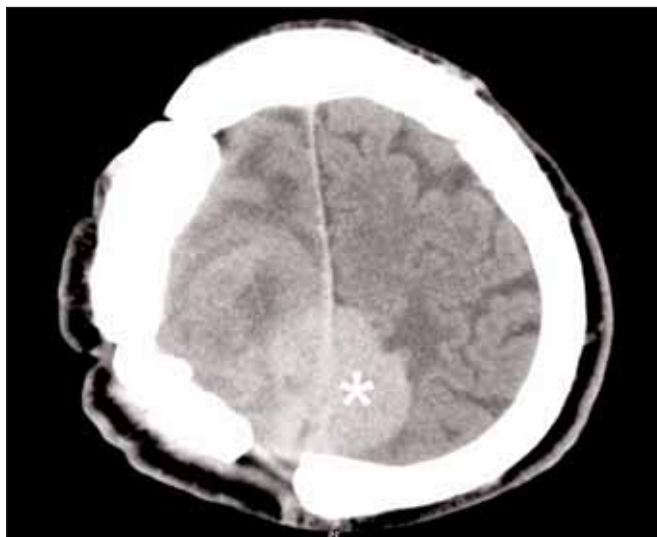
Čes.-slov. Patol., 45, 2009, No. 1, p. 20–23

Meningeómy sú meningoteliálne (arachnoidálne) nádory typicky lokalizované na vnútornej strane dury. Jedným zo známych činiteľov spôsobujúcich ich vznik je externé ožiarenie. Väčšina meningeómov sú benígne nádory (WHO grade I). Niektoré histologické podtypy alebo meningeómy so špecifickými histologickými charakteristikami sú však spojené s horšími klinickými výsledkami a sú klasifikované ako WHO grade II (chordoidný-, clear cell- a atypický meningeóm) alebo grade III (papilárny-, rabdoidný- a anaplastický meningeóm). Atypické meningeómy predstavujú 4,7–20 % a anaplastické meningeómy 1–2,8 % všetkých meningeómov (12). Anaplastický (malígny) meningeóm je definovaný ako nádor s 20 a viac mitózami na 10 polí veľkého zväčšenia alebo so zrejmom malígnou cytológiou pripomínajúcou karcinóm, melanóm alebo high-grade sarkóm (12). Heterológna diferenciacia v malígnom meningeóme je mimoriadne vzácna; vo väčšine prípadov ide o bližšie nešpecifikovateľný vretenobunkový sarkóm (7).

Popisujeme prípad dvakrát recidivujúceho meningeómu liečeného po prvej recidíve stereotaktickým ožiarением s následnou dediferenciáciou do osteosarkómu. Podľa našich vedomostí ide iba o druhý popísaný prípad postradiačnej dediferenciácie meningeómu do osteosarkómu.

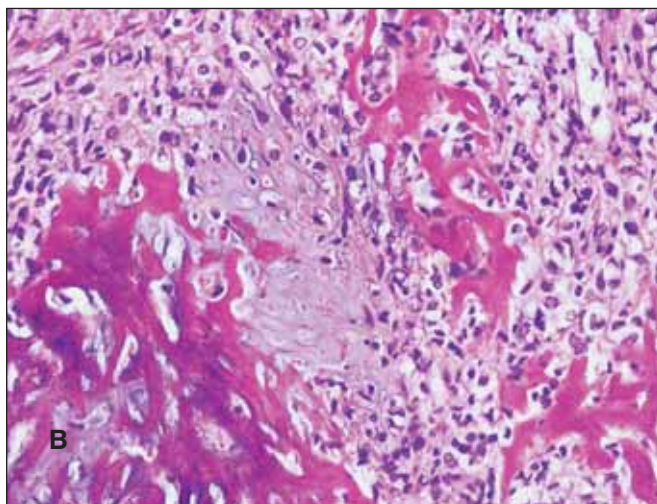
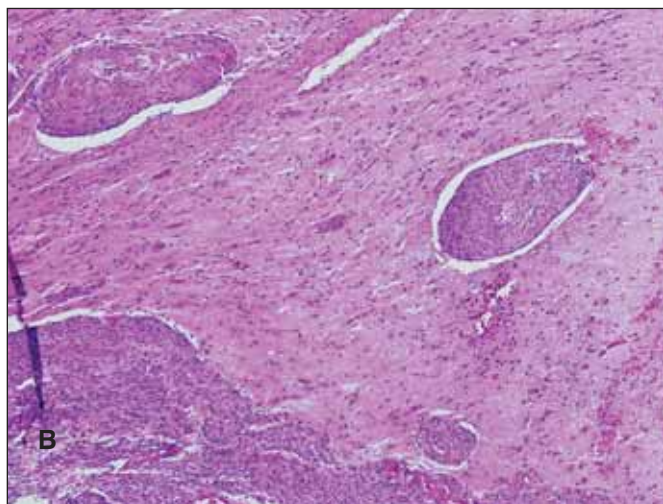
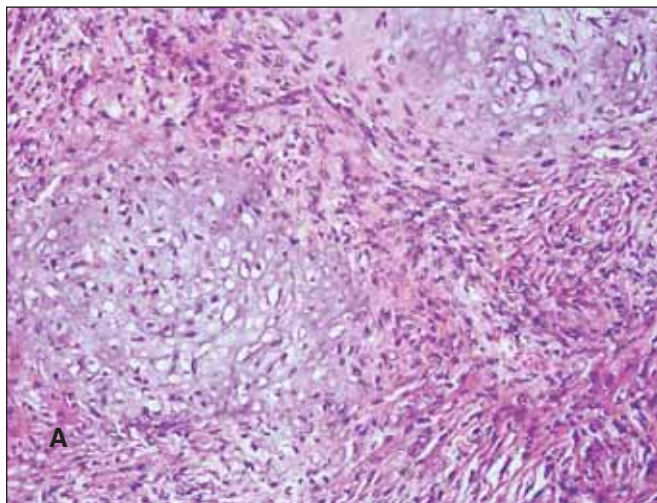
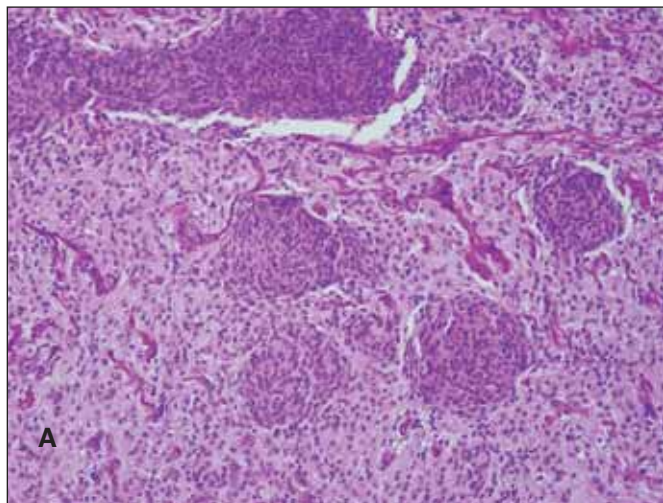
POPIS PRÍPADU

61-ročný muž bol operovaný pred ôsmimi rokmi pre meningeóm falx cerebri v parieto-okcipitálnej oblasti. Nádor po 16

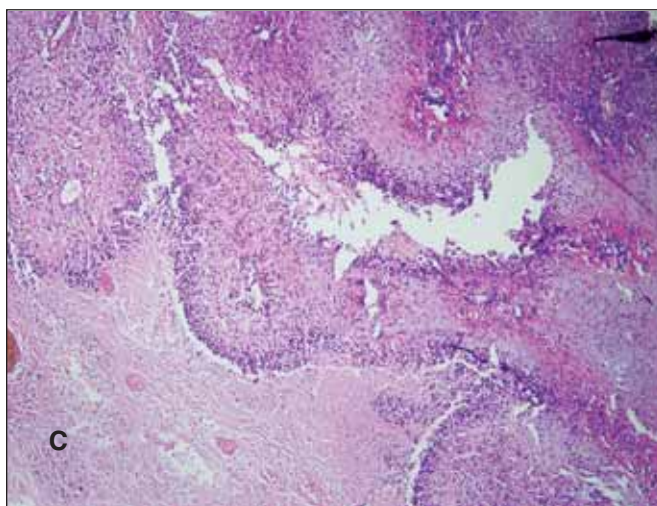


Obr. 1. Predoperačný CT nález. Recidivujúci tumor označený hviezdíčkou.

mesiacoch zrecidivoval a bola vykonaná druhá resekcia. Keďže pooperačné vyšetrenie počítačovou tomografiou (CT) ukázalo reziduálny nádor, pacient podstúpil adjuvantnú stereotaktickú radioterapiu. Histologicky bol v oboch resekciách zachytený klasický meningoteliálny meningeóm (WHO grade



Obr. 2. Difúzne rastúci meningeóm. Ložiskovo zachovaný rast v lalôčkoch s vírovitým usporiadaním (a). Invázia do parenchýmu mozgu (b). HE, zväčšenie 100 a 40-krát



Obr. 3. Chondroblastický osteosarkóm: lalôčky malígnej chrupky s vretenobunkovou proliferáciou na periférii (a), tvorbou osteoidu (b) a ložiskovými nekrotizáciami (c). HE, zväčšenie 100, 200 a 40-krát

l). Sedem rokov po radioterapii bola pri kontrolnom CT vyšetrení zistená ďalšia recidíva tumoru (obr. 1) a následne vykonaná jeho chirurgická resekcia. Pacient zomrel tri týždne po operácii, bez ďalšej onkologickej liečby.

MATERIÁL A METODIKA

Na histologické vyšetrenie boli zaslané štyri kusy šedobela-veho, tuhšieho, ložiskovo špongiovitého tkaniva veľkosti 4,8 cm, 4,5 cm, 4 cm a 2,5 cm. Tkanivo bolo fixované vo formole a štandardne histologicky spracované. Imunohistochemická analýza bola vykonaná podľa návodu výrobcov štandardnou avidin-biotínovou technikou s použitím diaminobenzidínu ako chromogénu a nasledujúcimi primárnymi protilátkami: EMA (Epithelial membrane antigen, E29, Biogenex), Progesterone receptor (PgR 636, Dako), S-100 protein (15E2E2, Biogenex) a Ki-67 (MIB-1, Dako).

VÝSLEDKY

Histologicky bol nádor tvorený dvoma plynule do seba prechádzajúcimi zložkami. Prvá zložka bola tvorená difúzne rastúcim atypickým meningotelialným meningeómom (WHO gra-

de II). Typický rast v lalôčkoch s naznačeným vírovitým usporiadaním bol zachovaný iba celkom ojedinele (obr. 2a). Na periférii tejto časti nádoru bola zachytená prstovitá invázia do parenchýmu mozgu (obr. 2b). V tejto zložke bola mierne zvýšená mitotická aktivita a Ki-67 bolo pozitívnych približne 5–7 % nádorových buniek. Druhá časť nádoru bola tvorená chondroblastickým osteosarkómom: ostrovcami malígnej hyalínnej

chrupky, na periférii prechádzajúcimi do vretenobunkovej proliferácie, s tvorbou osteoidu a nezrelej kosti. Ložiskovo boli zachytené nekrózy (obr. 3). V chondroblastickej ako aj vretenobunkovej populácii boli prítomné početné mitózy, ojedinele aj atypické. Ki-67 bolo pozitívnych približne 20 % nádorových buniek. EMA a receptor progesterónu boli v celom nádore negatívne. S-100 proteín bol ložiskovo pozitívny v chondroblastickej časti osteosarkómu.

DISKUSIA

Histomorfológia meningeómov je značne rôznorodá. Posledná klasifikácia nádorov CNS rozoznáva 13 histologických podtypov a sporadicky sú stále popisované ďalšie. Iba štyri z nich (chordoidný, clear cell, rabdoidný a papilárny) majú prognostický význam; význam ostatných je iba v diferenciálnej diagnostike oproti iným léziám (12, 13, 18). Z hľadiska diferenciálnej diagnózy popisovaného prípadu je zaujímavý metaplastický meningeóm. Podľa definície ide o meningeóm s ložiskovou alebo rozsiahlou oseálnou, kartilaginóznou, lipomatóznou, myxoidnou alebo xantomatóznou diferenciáciou (12). Oseálna metaplázia v metaplastickom meningeóme pozostáva z ložísk zrelej kosti. Doposiaľ však nie je jasné, či ide o skutočnú metapláziu (t.j. premenu jedného typu diferencovaného tkaniva na iný) alebo ide o sekundárnu osifikáciu dlhotrvajúcej kalcifikácie. Podobné je to v prípade kartilaginózne, xantomatóznej a lipomatóznej metaplázie. V kartilaginóznom meningeóme je bežnejšia iba chondromyxoidná matrix ako naozajstná hyalínna chrupka (13), a v prípade xantomatóznej a lipomatóznej metaplázie ide skôr o „lipidizovaný“ meningeóm (15). V našom prípade sa podarilo zachytiť plynulý prechod z atypického meningeómu (WHO grade II) do chondroblastického osteosarkómu. Podľa definície WHO sme nádor klasifikovali ako anaplastický (malígny) meningeóm (WHO grade III) s heterológnou diferenciáciou (alebo skôr dediferenciáciou) do chondroblastického osteosarkómu. Nález dediferenciácie meningeómu do osteosarkómu je v súlade s názorom Lama a kol., podľa ktorého sú za vznik sarkómov plien rôzneho typu zodpovedné primitívne multipotentné mezenchymálne bunky schopné rôznej diferenciácie, a osteosarkóm plien môže predstavovať malígny protipól osteoblastického meningeómu (9).

Z nádorovej patológie sú známe mnohé tumory (najmä karcinómy) so sarkomatoidnou premenou a heterológnou diferenciáciou. Podobne aj v niektorých primárnych nádoroch centrálného nervového systému môže dôjsť k sarkomatóznej transformácii. Gliosarkóm je bifázický nádor zložený z malígnej gliálnej komponenty a sarkómovej komponenty, pričom obe zložky sú vo väčšine prípadov geneticky príbuzné. Najčastejšie ide o fibrosarkóm. Vzácný je malígny fibrózny histiocytóm, rabdomyosarkóm, chondrosarkóm, angiosarkóm a liposarkóm. Osteosarkómová diferenciácia je rovnako veľmi vzácna (1). V jednom prípade bol v gliosarkóme popísaný chondroblastický podtyp osteosarkómu (5).

K sarkomatóznej premene môže sporadicky dôjsť aj v oligodendrogliómoch a ependymálnych nádoroch. V dvoch prípadoch sarkomatóznej premeny ependymómu („ependymosarkóm“) bola v sarkomatóznej zložke popísaná heterológná osteokartilaginózna a oseálna diferenciácia (14).

Intrakraniálny osteosarkóm je extrémne vzácny nádor. Doposiaľ ich bolo popísaných približne 20 a podľa lokality ich možno rozdeliť na dve skupiny. Prvú tvoria osteosarkómy dura mater a druhú osteosarkómy, ktoré sú priamo v parenchýme mozgu (4, 16). V oboch skupinách boli popísané prípady spojené s predchádzajúcou rádioterapiou nádoru iného ako meningeóm (3, 16). Je popísaný jediný prípad intraparenchýmového chondroblastického podtypu osteosarkómu (17).

Doposiaľ jediný prípad postradiačnej dediferenciácie meningeómu do osteosarkómu popísali Osipov a kol. roku 2002. Išlo

o pacienta s makroadenómom hypofýzy, ktorý bol liečený resekciou a následne pri recidíve liečený subtotalnou resekciou a ožiarením. Desať rokov po ožiarení bolo pri ďalšej recidíve adenómu na dure zistené 1,3 cm veľké ložisko interpretované ako meningeóm a ďalej iba sledované. V priebehu šiestich mesiacov došlo k zväčšeniu nádoru na 3,5 cm a nádor bol vyoperovaný. Histologicky išlo o malígny meningeóm, v strede ktorého sa nachádzala lamelami osteoidu ostro ohraničená dediferencovaná zložka tvorená osteoblastickým osteosarkómom. V nádore recidivujúcom po ôsmich mesiacoch bola podobne ako v našom prípade navyše prítomná chondroblastická diferenciácia (11).

V diferenciálnej diagnóze je okrem vyššie spomínaného gliosarkómu potrebné odlišiť najmä pomerne vzácny *de novo* a postradiačný osteosarkóm kalvy (2, 8). Rozhodujúca pre diagnózu je korelácia so zobrazovacími metódami a operačný nález.

Intrakraniálne osteosarkómy sú klinicky agresívne nádory. Z malého počtu popísaných prípadov vyplýva, že skupina meningeálnych osteosarkómov má o niečo lepšiu prognózu ako intraparenchýmové tumory, pravdepodobne pre možnosť kompletnejšej chirurgickej liečby, ktorá je hlavnou terapeutickou modalitou. Prínosom môže byť použitie adjuvantnej chemoterapie. Použitie rádioterapie, aj s prihliadnutím na skutočnosť, že viacero týchto nádorov bolo spojených s predchádzajúcim ožiarением, je prinajmenšom otázne (4).

ZÁVER

Primárne sarkómy centrálného nervového systému sú extrémne vzácne (6, 10, 16). Malú časť z nich tvoria osteosarkómy, z ktorých niektoré môžu vzniknúť postradiačnou dediferenciáciou meningeómu. Ožarovaní pacienti by preto mali byť prísne sledovaní. Optimálna liečba týchto klinicky agresívnych nádorov nie je pre ich vzácnosť a neexistenciu väčších klinických štúdií doposiaľ známa (16).

LITERATÚRA

1. Barresi, V., Cerasoli, S., Morigi, F., Cremonini, A.M., Volpini, M., Tuccari, G.: Gliosarcoma with features of osteoblastic osteosarcoma. Arch. Pathol. Lab. Med., 130, 2006, s. 1208–1211.
2. Carpentier, A.F., Chantelard, J.V., Henin, D., Poisson, M.: Osteosarcoma following radiation treatment for meningioma: report of a case and effective treatment with chemotherapy. J. Neurooncol., 21, 1994, s. 249–253.
3. Couldwell, W.T., Scheithauer, B.W., Rice, S.G., Zhang, W., Stillerman, C.B.: Osteosarcoma of the meninges in association with glioblastoma. Acta Neurochir., 139, 1997, s. 684–689.
4. Daghcin, A., Bayrakli, F., Yapicier, O., Ozek, M.: Primary meningeal osteosarcoma of the brain during childhood. J. Neurosurg. Pediatrics, 1, 2008, s. 325–329.
5. Hayashi, K., Ohara, N., Jeon, H.J. et al.: Gliosarcoma with features of chondroblastic osteosarcoma. Cancer, 72, 1993, s. 850–855.
6. Hussain, S., Nanada, A., Fowler, M., Ampil, F.L., Burton, G.V.: Primary intracranial leiomyosarcoma: Report of a case and review of the literature. Sarcoma, vol. 2006, Article ID 52140, 3 pages, 2006. doi:10.1155/SRCM/2006/52140.
7. Ironside, J.W., Moss, T.H., Louis, D.N., Lowe, J.S., Weller, R.O.: Meningiomas. In: Ironside, J.W., Moss, T.H., Louis, D.N., Lowe, J.S., Weller, R.O. Diagnostic pathology of nervous system tumours. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2002, s. 343–382.
8. Kanazawa, R., Yoshida, D., Takahashi, H., Matsumoto, K., Teramoto, A.: Osteosarcoma arising from the skull. Neurol. Med. Chir., 43, 2003, s. 88–91.
9. Lam, R.M., Malik, G.M., Chason, J.L.: Osteosarcoma of meninges: clinical, light, and ultrastructural observations of a case. Am. J. Surg. Pathol., 5, 1981, s. 203–208.

10. **Oliveira, A.M., Scheithauer, B.W., Salomao, D.R., Parisi, J.E., Burger, P.C., Nascimento, A.G.:** Primary sarcomas of the brain and spinal cord. A study of 18 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 26, 2002, s. 1056–1063.
11. **Osipov, V., Ho, K.C., Krouwer, H.G., Meyer, G., Shidham, V.B.:** Post-radiation dedifferentiation of meningioma into osteosarcoma. *BMC Cancer*, 2, 2002, 34.
12. **Perry, A., Louis, D.N., Scheithauer, B.W., Budka, H., von Deimling, A.:** Meningiomas. In: Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.T., Cavenee, W.K., ed. *WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the central nervous system.* Lyon: IARC Press, 2007, s. 164–172.
13. **Perry, A.:** Meningiomas. In: McLendon, R., Rosenblum, M.K., Binger, D.D., ed. *Russell and Rubinstein's pathology of tumors of the nervous system.* London: Hodder Arnold, 2006, s. 427–474.
14. **Rodriguez, F.J., Scheithauer, B.W., Perry, A. et al.:** Ependymal tumors with sarcomatous change ("Ependymosarcoma"): A clinicopathologic and molecular cytogenetic study. *Am. J. Surg. Pathol.*, 32, 2008, s. 699–709.
15. **Roncaroli, F., Scheithauer, B.W., Laeng, R.H., Cenacchi, G., Abell-Aleff, P., Moschopoulos, M.:** Lipomatous meningioma: a clinicopathologic study of 18 cases with special reference to the issue of metaplasia. *Am. J. Surg. Pathol.*, 25, 2001, s. 769–775.
16. **Tihan, T., Griffin, A., Özuysal, S.:** Primary sarcomas of the central nervous system: UCSF experience (1985–2005). *Turkish Journal of Pathology*, 23, 2007, s. 5–15.
17. **Walker, M.T., Toye, L.R., Coons, S.W., Porter, R.W., Wallace, R.C.:** Intradural primary chondroblastic osteosarcoma: case report. *Am. J. Neuroradiol.*, 22, 2001, s. 1960–1962.
18. **Yamanouchi, H., Yokoo, H., Yoshida, T. et al.:** Meshy meningioma: a potential novel variant. *Neuropathology*, 21, 2001, s. 236–240.

*MUDr. Marián Švajdler ml.
Oddelenie patológie FNLP
Trieda SNP 1
040 01 Košice
Slovenská republika
Telefón: +421 556 402 917, +421 556 402 914
E-mail: svajdler@yahoo.com*

JAKÁ JE VAŠE DIAGNÓZA?

ODPOVĚĎ: ADENOM STŘEDNÍHO UCHA

Jedná se o vzácný nádor vyrůstající z epitelu, který vystylá střední ucho. Za vyvolávající stimul se považuje chronický zánět v této lokalizaci. Tento nádor byl dříve označován jako adenokarcinom, karcinoid nebo ceruminózní adenom z mazových žlázek ucha.

Nádor se vyskytuje stejně často u obou pohlaví, věkové rozmezí je široké – 20 až 80 roků. Nádor většinou roste pouze ve středním uchu, bez destrukce kosti, ale někdy může prorůst do processus mastoideus nebo do ušního bubínku. Klinickými příznaky jsou nejčastěji poruchy sluchu, může vzniknout ale i obrna lícního nervu.

Nádorové buňky produkují hlen a vykazují různý stupeň neuroendokrinní diferenciaci, kterou lze prokázat elektronmikroskopicky nálezem neurosekrečních granúl v cytoplazmě a imunohistochemickým vyšetřením s protilátkami proti chromograninu a synaptofyzinu.

Diferenciálně diagnosticky je nutné vyloučit lokálně destruktivně rostoucí jednotky – paragangliom, tzv. agresivní papilár-

ní nádor temporální kosti a endolymfatického vaku, ale i metastatický proces.

Adenom středního ucha se chová benigně, nedestruuje okolní tkáň a nemetastazuje. V případě nedostatečné excize byly popsány recidivy onemocnění.

LITERATURA

1. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors, WHO classification, IARC Press, Lyon, 2005, s. 345.*
2. **Mills, S.E., Gaffey, M.J., Frierson, H.F.** Tumors of the Upper Aerodigestive Tract and Ear, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1997, s. 431–434.

*D. Kodetová
Ústav patologie a molekulární medicíny
2. LF UK a FN Praha 5 – Motol*