

ЭКСТРАКРАНИАЛЬНОЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ АТИПИЧЕСКОЙ МЕНИНГИОМЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Воробьева О.М, Курносое И.А., Данилова И.А., Сидорин В.С., Гуляев Д.А., Митрофанов Н.А.,
Митрофанова Л.Б.*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, 197143

Резюме

Описан клинический случай атипичской парасагитальной менингиомы с внутрипульмонарными метастазами у мужчины 50 лет. При проведении плановой флюорографии было выявлено множественное поражение легких, проведена биопсия патологического образования. При гистологическом исследовании в легких обнаружены множественные менингиомы. В ходе дообследования пациента выявлена атипичская парасагитальная менингиома. В статье также приведен анализ литературных данных.

Ключевые слова: менингиоматоз легких, парасагитальная атипичская менингиома

EXTRACRANIAL METASTASIS OF ATYPICAL MENINGIOMA. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

*Vorobeve O.M., Kurnosov I.A., Danilova I.A., Sidorin V.S., Gulyaev D.A., Mitrofanov N.A.,
Mitrofanova L.B.*

«Almazov National Medical Research Center», Saint Petersburg, 197341

Summary

A clinical case of atypical parasagittal metningioma with intrapulmonary metastases in a 50-year-old man is described. Multiple lung lesions were revealed during routine fluorography, a biopsy of the pathological formation was performed. Histological examination revealed multiple meningiomas in the lungs. An atypical parasagittal meningioma was identified during the follow-up examination of the patient. We analyzed the literature data in the article as well.

Key words: *pulmonary meningiomatosis, parasagittal atypical meningioma*

Менингиомы занимают одно из лидирующих мест по встречаемости среди первичных внутричерепных и спинальных опухолей у взрослых. Новообразования чаще всего возникают в возрасте 40-60 лет [1]. Выделяют также первичные экстракраниальные менингиомы. Они встречаются редко и чаще всего локализуются в области головы и шеи, включая носовые пазухи, ухо, височную кость и кожу головы [2]. Первичная менингиома легких - редкая форма экстракраниальной менингиомы [3]. Следует упомянуть и о случаях, интерпретированных как метастатическое поражение легких при наличии первичной интракраниальной менингиомы [4].

Цель: описание редкого случая сочетания внутричерепной менингиомы с менингиоматозом легких.

Результаты исследования

У пациента Д. 50 лет в ноябре 2020 г. при проведении плановой флюорографии было выявлено очаговое поражение лёгкого. При компьютерной томографии органов грудной клетки была диагностирована вирусная пневмония со множественными солидными очагами в лёгких. Пациент был госпитализирован с диагнозом новая коронавирусная инфекция средней степени тяжести, но при ПЦР-исследовании вирус не был обнаружен.

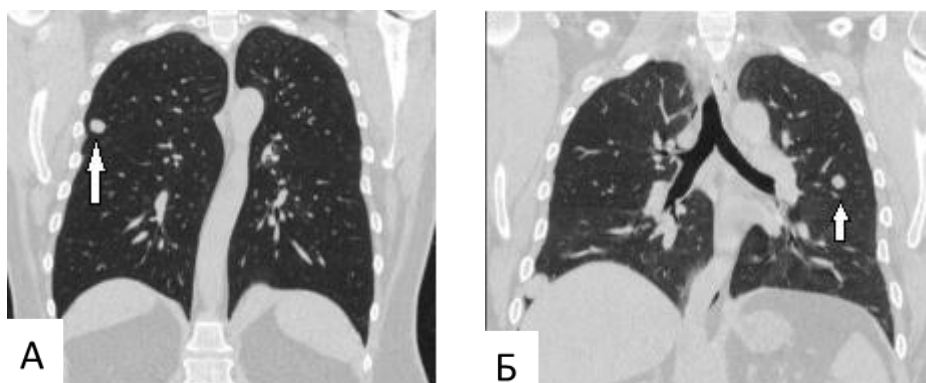


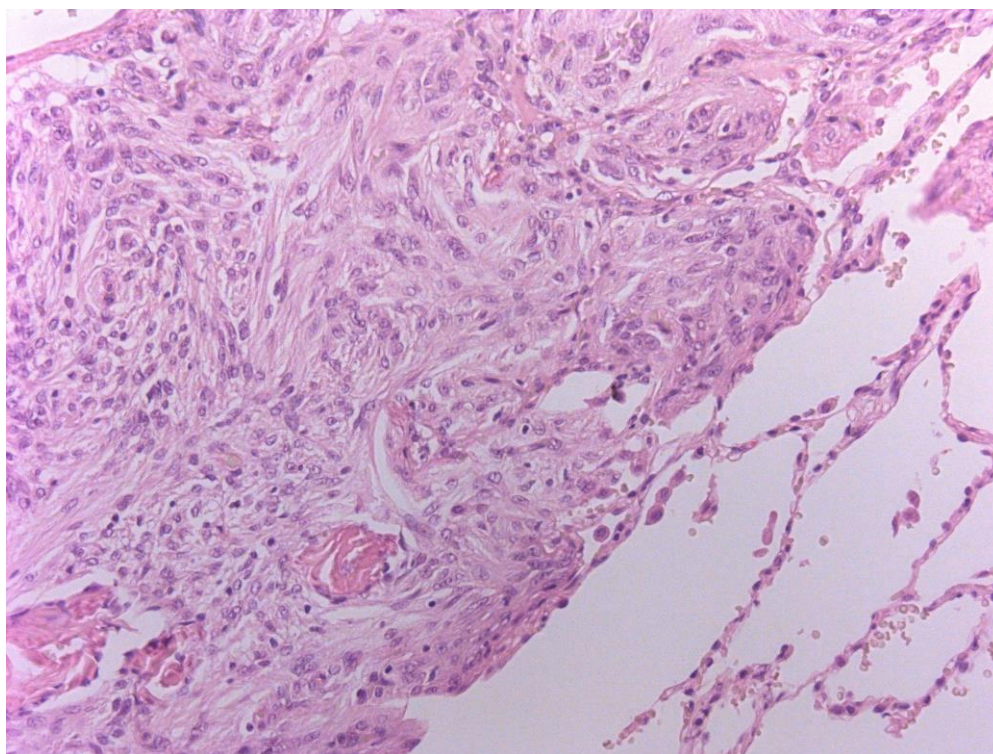
Рисунок 1. Фронтальная реконструкция компьютерных томограмм органов грудной клетки, выполненных на уровне нисходящей аорты (А) и бифуркации трахеи (Б). Визуализировано несколько очагов мягкой тканной плотности, расположенных в разных сегментах обоих легких (указаны стрелками). Очаги имеют однородную структуру и четкие, ровные контуры.

Поражение легких стали рассматривать как метастатическое (Рисунок 1). Была выполнена трансторакальная трепан-биопсия новообразования нижней доли правого лёгкого. Гистологическая картина образования была описана как эпителиоидно-веретенноклеточная опухоль, состоящая из умеренно полиморфных клеток с овальными ядрами, гомогенным хроматином, хорошо выраженной светло-эозинофильной цитоплазмой. Фигуры митоза не выявлялись. При иммуногистохимическом исследовании экспрессии рапСК, TTF-1, STAT-6 и

калретирина не было, Ki-67 - 5%. Окончательный диагноз не был поставлен в связи с малым объемом присланного материала, недостаточным для продолжения иммуногистохимического исследования.

В связи с необходимостью морфологической верификации опухоли была выполнена видеоассистированная метастазэктомия из правого лёгкого. При гистологическом исследовании опухоль состояла из мономорфных округлых, овальных и веретеновидных менинготелиоцитов, формирующих микроконцентрические структуры, с видимыми ядрышками (Рисунок 2).

Рисунок 2. Узел с гистологической картиной менингиомы в легком. Окраска



гематоксилином и эозином, x200.

При иммуногистохимическом исследовании была позитивная реакция с антителами к ЕМА, CD56, PR (прогестероновым рецепторам; около 80 % клеток), p63 (в большей части клеток, с разной интенсивностью), ER (эстрогеновым рецепторам; 1 % клеток). Desmin, НМВ-45, MiTF, SMA, SOX10, Synaptophysin не экспрессировались в опухоли. Уровень пролиферативной активности по Ki-67 был от 2 % до 20 %, в среднем - 10 %. Был поставлен гистологический диагноз: менингиоматоз легких.

При скintiграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-Октреотидом было выявлено округлое парасагитальное образование в области конвекситальной поверхности левой теменной доли с умеренной гиперфиксацией радиофармпрепарата (РФП), широким основанием прилежащая к твёрдой мозговой оболочке,

размерами 39х16мм. Опухоль разрушала внутреннюю пластинку, диплоэ и наружную пластинку левой теменной кости. В проекции оставшихся очагов в левом лёгком размерами 10-12мм не было выявлено патологического накопления РФП. Полученная картина была интерпретирована как менингиома левой теменной кости с умеренной гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов.

Магнитно-резонансная томография головного мозга подтвердила диагноз менингиомы (Рисунок 3).

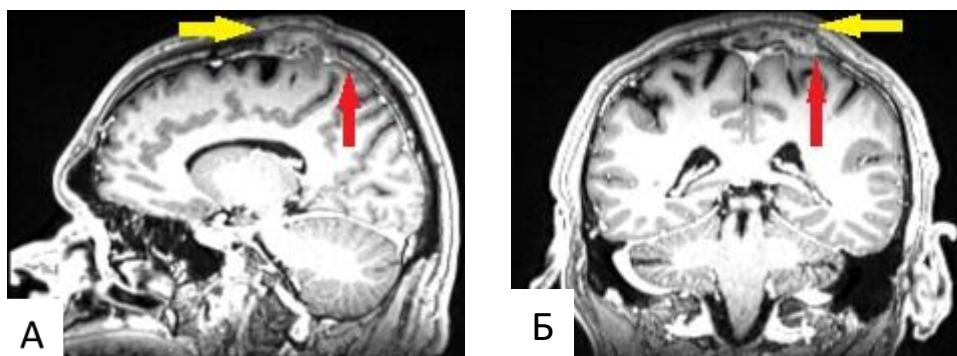


Рисунок 3. T1 взвешенные, постконтрастные МР томограммы, выполненные в сагиттальной (А) и фронтальной (Б) проекциях. В левой теменной кости, на уровне прецентральной извилины выявляется образование размерами 47х42х11,5 мм, расположенное в диплоическом слое, неоднородно, интенсивно накапливающее контрастное вещество. Теменная кость вздута, отмечается распространение опухоли на оболочки мозга слева от верхнего сагиттального синуса до 7,5 мм (красные стрелки). Лимфогенное распространение в мягкие ткани свода черепа в зоне образования (желтые стрелки). Мозговая ткань интактная.

Через полгода после обнаружения на флюорограмме изменений в легких было выполнено микрохирургическое удаление парасагиттальной интраоссальной менингиомы в области средней трети верхнего сагиттального синуса с применением нейрофизиологического мониторинга. Следует подчеркнуть, что в ходе оперативного вмешательства не была выявлена инвазия опухоли с синусы твердой мозговой оболочки.

При гистологическом исследовании опухоль (Рисунок 4) состояла из менинготелиоцитов с субтотальной потерей микроконцентрических структур и большими участками солидного роста, в умеренно полиморфных опухолевых клетках визуализировались ядрышки. Наблюдались некрозы, сосудистые пролифераты, очаговый гемосидероз. Среди опухоли определялись разрушенные костные балки, немногочисленные гигантские многоядерные остеокласты. Количество митозов на 10 полей зрения при увеличении 400 — 1-2. Инвазия

опухоли в вещество мозга обнаружена не была. При иммуногистохимическом исследовании была выявлена экспрессия S100, SSTR2 и ЕМА. Реакция с антителом к Melan А отрицательная. Уровень пролиферативной активности по Ki-67 - до 2,7%. Был поставлен диагноз атипичической менингиомы, Grade 2.

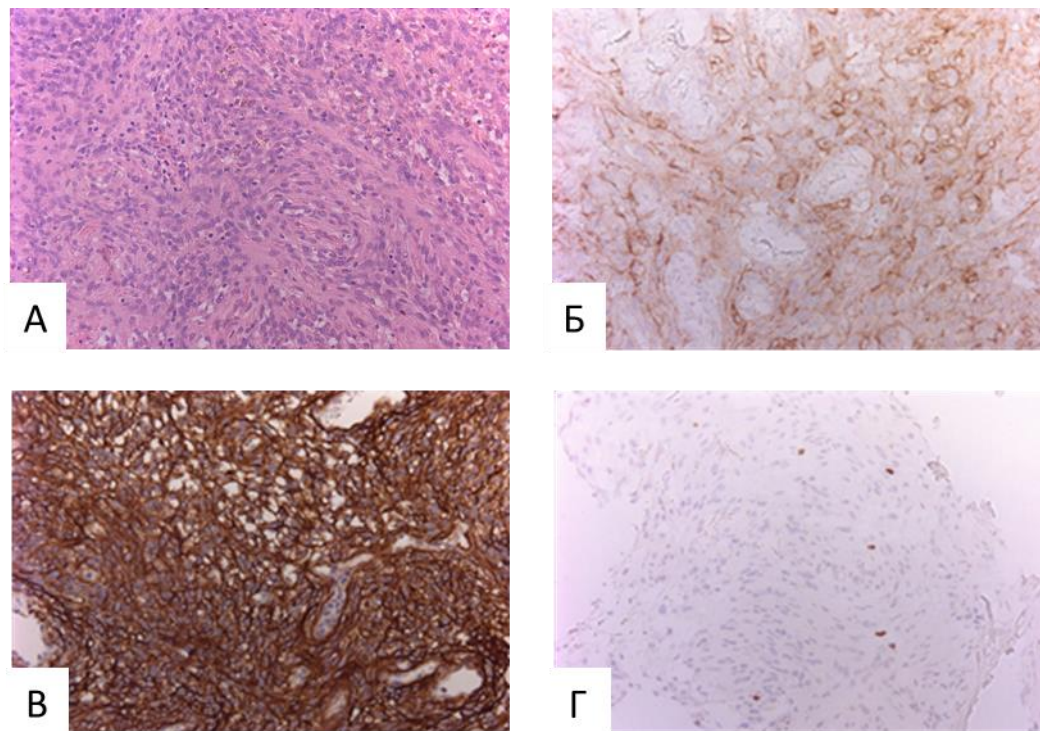


Рисунок 4. Гистологическая картина интракраниального образования. А. Атипичическая менингиома с солидным типом роста, видимыми ядрышками, окрашивание гематоксилином и эозином, x200; Б. Экспрессия ЕМА в опухоли (коричневое окрашивание), x200; В. Выраженное мембранное окрашивание SSTR-2 (соматостатиновые рецепторы 2 типа; коричневое окрашивание), x200; Г. Ki-67, x200.

При контрольной послеоперационной МРТ головного мозга с контрастным усилением опухоли выявлено не было (Рисунок 5).

Таким образом, описан случай сочетания интракраниальной атипичической менингиомы Grade 2 со множественным поражением легких.

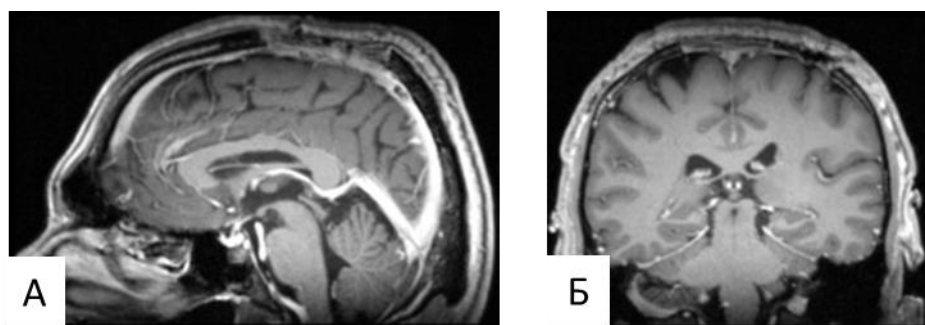


Рисунок 5. МРТ головного мозга с контрастным усилением после операции (в сагиттальной (А) и фронтальной (Б) проекциях). В парасагиттальных отделах лобной и теменной костей резекционный дефект, окруженный умеренными послеоперационными отеочно-фиброзными изменениями.

Обсуждение

Данное сочетание рождает логичный вопрос, является ли поражение легких в данном случае метастатическим или же его следует рассматривать как первично-множественный процесс. С точки зрения общепатологических знаний об опухолях центральной нервной системы, в том числе и менингиомах, известно, что для данных новообразований совершенно не характерно экстракраниальное метастазирование [5]. С другой стороны, в литературе неоднократно описаны экстракраниальные метастазы внутримозговых менингиом. Наиболее часто при метастазировании поражаются легкие (37,2%), кости (16,5%), печень (9,2%), выявляются также интраспинальные метастазы (15,2%) [6, 7]. Легочные метастазы редко сопровождаются соответствующей клинической симптоматикой. Метастазы обычно наблюдаются в виде единичных или множественных округлых узлов твердой консистенции, различного диаметра, с четкими границами [8].

В мировой литературе описано более 130 случаев, расцененных как метастатическое поражение легких при первичной интракраниальной менингиоме [9]. По результатам анализа данных 55 подобных случаев Sathirareuangchai S. et al (2019) средний возраст пациентов был 54 года (диапазон 13–76 лет). Гендерной предрасположенности выявлено не было. Более чем в половине случаев (31; 56,4%) первичные опухоли располагались в лобно-теменной и парасагиттальной областях. Следует подчеркнуть, что для парасагиттальных менингиом характерна мутация в гене NF-2 [10]. Поражение венозного синуса было выявлено в 10 случаях (18,2%). Из оцененной выборки наиболее часто были диагностированы менингиомы Grade 1 (56,4%). Атипичические менингиомы Grade 2 встречались несколько чаще анапластических Grade 3 (20,0% и 18,2% случаев соответственно). Wang K.D. et al (2015) также сообщают об

отсутствии связи между степенью злокачественности интракраниальной менингиомы и наличием экстракраниальных метастазов. В более половине случаев (65,5%), проанализированных Sathirareuangchai S. et al, был выявлен минимум 1 рецидив внутричерепной менингиомы в период от 4 месяцев до 18 лет после постановки диагноза. В большинстве случаев (76,4%) метастазы в легкие были множественными и чаще двусторонними, чем односторонними (2:1). У большинства пациентов (80,4%) были диагностированы метастазы в легкие после лечения внутричерепного поражения с интервалом от 2 месяцев до 26 лет (в среднем 7,5 лет). В двух случаях поражение легких было диагностировано на предоперационном рентгенологическом исследовании грудной клетки [11, 12], а в одном - при вскрытии [13]. В некоторых случаях метастазы были диагностированы до первичного внутричерепного поражения при профилактическом рентгенологическом исследовании [14-17] или во время обследования при диспее [18], хроническом кашле [19], а также при подозрении на инфекцию мочевыводящих путей.

W.L. Bi et al [20] сообщают, что потеря гетерозиготности по 1p, 9p, 10q, 14q, 17, 18, 19 и 22q является потенциальным предиктором множественных легочных метастазов. С помощью сравнительной геномной гибридизации в анапластических менингиомах были обнаружены делеции на хромосомах 1p, 6q, 9p, 10, 14q, 18q и 22q, а также прирост генетического материала на 1p, 9p, 12q, 15q, 20q и 17p. Наиболее распространенной абберрацией является коделеции 1p/22q, а на этом участке 22 хромосомы содержится ген нейрофиброматоза 2 типа - NF2). Кроме того, коделеции 1p/22q наблюдаются при всех степенях злокачественности менингиомы, но имеют более высокую ассоциацию с более агрессивными фенотипами опухоли [21]. Делеция в хромосомной области 17q и потеря 22q могут клинически служить потенциальным ранним маркером злокачественности и более высоким риском рецидива менингиом [22]. Также следует отметить, что Eckstein O. et al выявили мутацию NF-2 у пациента со множественными интракраниальными и внутрилегочными менингиомами [23]. Метастатические менингиомы являются очень редкой патологией, поэтому на данный момент отсутствуют руководства по их лечению [24].

С другой стороны, нельзя забывать и о существовании первичных пульмонарных менингиомах. Эти опухоли являются довольно редкими, их гистологическое строение не имеет отличий от внутричерепных менингиом. В литературе также описаны редкие случаи множественного менинготелиоматоза легких [25, 26].

Сообщалось о случае первичной легочной менингиомы с метастазами в печень [27]. При сравнении гистологических характеристик не выявляются различия в строении первичной менингиомы легкого и метастатической менингиомы [28].

Таким образом, во всех доступных для анализа публикациях случаи сочетания множественного менинготелиоматоза легких с интракраниальной менингиомой рассматриваются как экстракраниальные метастазы, а не как первично множественный процесс.

Список литературы/ References:

- 1) Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition) // IARC: Lyon. - 2016. – P. 408
- 2) Rushing E.J., Bouffard J.P., McCall S., et al. Primary extracranial meningiomas: an analysis of 146 cases // Head Neck Pathol. 2009;3:116-130
- 3) Lokuhetty D., White V.A., Cree I.A. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 5 // IARC: Lyon. - 2021 – P. 565
- 4) Sathirareuangchai S., Kakazu K., Tauchi-Nishi P., et al. Low grade intracranial meningioma presenting with pulmonary metastasis: Case report and literature review // Pathol Res Pract . 2019;215(7):152390
- 5) Размологова О.Ю., Соколова Т.В. Редкий случай метастазирования глиобластомы в легкие // Архив патологии. 2013. Т. 75. №4. С. 34-36
- 6) Ito K., Imagama S., Ando K., et al. Intraspinal meningioma with malignant transformation and distant metastasis // Nagoya J Med Sci. 2017;79:97–102
- 7) Moir JA, Haugk B, French JJ. Hepatic metastasis via a ventriculo-peritoneal shunt from an intracranial meningioma: case report and review of the literature // Case Rep Gastroenterol. 2010;4:267–72
- 8) Wang K.D., Su Y.B., Zhang Y. Recurrent intracranial meningioma with multiple pulmonary metastases: a case report // Oncol Lett. 2015;10:2765–8
- 9) Kaminski J.M., Movsas B., King E., et al. Metastatic meningioma to the lung with multiple pleural metastases // Am J Clin Oncol. 2001 Dec;24(6):579-82
- 10) Karsy M., Azab M.A., Abou-Al-Shaar H. et al. Clinical potential of meningioma genomic insights: a practical review for neurosurgeons // Neurosurg Focus. 2018 Jun;44(6):E10
- 11) Fulkerson D.H., Horner T.G., Hattab E.M. Histologically benign intraventricular meningioma with concurrent pulmonary metastasis: case report and review of the literature // Clin. Neurol. Neurosurg. 2008;110:416-419
- 12) Miller D.C., Ojemann R.G., Proppe K.H., et al. Benign metastasizing meningioma. Case report // J. Neurosurg. 1985;62:763-766
- 13) Ng T.H., Wong M.P., Chan K.W. Benign metastasizing meningioma // Clin. Neurol. Neurosurg. 1990;92:152-154

- 14) Chiarelli M., Simone M., Gerosa M., et al. An incidental pulmonary meningioma revealing an intracranial meningioma: primary or secondary lesion? // *Ann. Thorac. Surg.* 2015;99:e83-84
- 15) Hishima T., Fukayama M., Funata N., et al. Intracranial meningioma masquerading as a primary pleuropulmonary tumor // *Pathol. Int.* 1995;45:617-621
- 16) Knoop M., Sola S., Hebecker R., et al. Rare pulmonary manifestation of an intracranial meningothelial meningioma // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2004;129:1854-1857
- 17) Nakayama Y., Horio H., Horiguchi S., et al. Pulmonary and pleural metastases from benign meningeal meningioma: a case report // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014;20:410-413
- 18) Adlakha A., Rao K., Adlakha H., et al. Meningioma metastatic to the lung // *Mayo Clin. Proc.* 1999;74:1129-1133
- 19) Cheng Y.J., Wu J.T., Chen H.Y., et al. Coexistence of intracranial meningioma, pulmonary meningiomas, and lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* 2011;91:1283-1285
- 20) Bi W.L., Greenwald N.F., Abedalthagafi M., et al. Genomic landscape of high-grade meningiomas // *NPJ Genom Med.* 2017;2:15
- 21) Clark V.E., Erson-Omay E.Z., Serin A., et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO // *Science.* 2013;39:1077-1080
- 22) Hemmer S., Urbschat S., Oertel J., et al. Deletions in the 17q chromosomal region and their influence on the clonal cytogenetic evolution of recurrent meningiomas // *Mol Cytogenet.* 2019;12:22
- 23) Eckstein O., Stemmer-Rachamimov A., Nunes F., et al. Multiple meningiomas in brain and lung due to acquired mutation of the NF2 gene // *Neurology.* 2004;62(10):1904-5
- 24) Paix A., Waissi W., Antoni D., et al. Visceral and bone metastases of a WHO grade 2 meningioma: A case report and review of the literature // *Cancer Radiother.* 2017;21(1):55-59
- 25) Morresi-Hauf A.T., Reu S., Heiß-Neumann M., et al. Diffuse pulmonary meningiotheliomatosis // *Pneumologi.* 2015;69(9):553-9
- 26) Sakai K., Someya T., Kasahara I., et al. Multiple Primary Pulmonary Meningiomas // *Kyobu Geka.* 2019;72(9):677-680.
- 27) Weber C., Pautex S., Zulian G.B. Et al. Primary pulmonary malignant meningioma with lymph node and liver metastasis in a centenary woman, an autopsy case // *Virchows Arch.* 2013;462: 481-485
- 28) Ocque R., Khalbuss W.E., Monaco S.E., et al. Cytopathology of extracranial ectopic and metastatic meningiomas // *Acta Cytol.* 2014;58:1-8