

Atipični meningeom paranazalnih šupljina – prikaz slučaja

Atypical meningioma of the paranasal sinuses – a case report

Matija Miškec, Hrvoje Čupić, Tomislav Gregurić, Tomislav Baudoin*

Sažetak

Uvod: Meningeomi su najčešći primarni tumori središnjeg živčanog sustava kod odraslih, te čine preko 30% svih intrakranijalnih tumora. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (*World Health Organization* - WHO) klasificiraju se kao benigni (WHO gradus I), atipični (WHO gradus II), te maligni/anaplastični (WHO gradus III). Ekstrakranijalni meningeomi, bez intrakranijalne komponente, vrlo su rijetki, te čine samo 1-2% slučajeva svih meningeoma.

Prikaz slučaja: Šezdesetjednogodišnjem muškarcu s recidivom tumora etmoidnog sinusa lijevo, učinjena je endoskopska resekcija. Bolesniku je prije 7 godina (2015. g.) učinjena prva endoskopska operacija tumora etmoida lijevo. Patohistološki nalaz tada je pokazao da se radi o metastazi karcinoma bubrega. Bolesniku je prije 17 godina (2005. g.) učinjena desnostrana nefrektomija radi primarnog karcinoma bubrega. Rezultati opsežne imunohistokemijske analize resektiranog recidiva tumora upućuju na to da se radi o atipičnom meningeomu. S obzirom na dvije različite patohistološke dijagnoze, učinjena je revizija materijala prve endoskopske operacije, odnosno dodatna imunohistokemijska analiza. U spomenutoj naknadnoj imunohistokemijskoj analizi upotrijebljeni su, ranije nedostupni, specifični markeri potencijalnog metastatskog karcinoma bubrežnih stanica. Pokazalo se da su spomenuti specifični markeri negativni u oba uzorka, odnosno da se nije radilo o metastazi karcinoma bubrega, već o atipičnom meningeomu.

Zaključak: Atipični meningeomi paranazalnih šupljina vrlo su rijetka stanja nerazjašnjene etiologije. Radikalna kirurška ekscizija bi trebala biti glavni cilj, kako bi se smanjila pojava recidiva. S obzirom na to da su atipični meningeomi skloni recidiviranju, potrebno je redovito praćenje takvih bolesnika.

Ključne riječi: meningeom, paranazalne šupljine, endoskopska sinusna kirurgija

Summary

Introduction: Meningiomas are the most common primary central nervous system tumors in adults, accounting for over 30% of all intracranial tumors. According to the World Health Organization (WHO), meningiomas are classified into three types: benign (WHO grade I), atypical (WHO grade II), and anaplastic/malignant (WHO grade III). Extracranial meningiomas, without the intracranial component, are very rare, making up 1-2% of all meningiomas.

A case report: A 61-year-old male patient with a recurrent tumor of the left ethmoid underwent endoscopic resection. He was operated for the first time 7 years ago (2015) when the pathohistological diagnosis was a metastatic renal cell carcinoma. Seventeen years ago (2005), the patient had undergone right-sided nephrectomy due to primary renal cell carcinoma. The results of the extensive

*Opća bolnica „dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica, Odjel za otorinolaringologiju (Matija Miškec, dr.med.); KBC „Sestre milosrdnice“, Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“ (prof.dr.sc. Hrvoje Čupić, dr.med.); KBC „Sestre milosrdnice“, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju (prim.dr.sc. Tomislav Gregurić, dr.med.); KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata (izv.prof.prim.dr.sc. Tomislav Baudoin, dr.med.); Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu (Prof.dr.sc. Hrvoje Čupić, dr.med.); Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (Izv.prof.prim.dr.sc. Tomislav Baudoin, dr.med.)

Adresa za dopisivanje / Corresponding address: Matija Miškec, Braće Radić 19, 10 316 Lijevi Dubrovčak E-mail: matija.miskec@gmail.com

Primljeno/Received 2022-08-30; Ispravljeno/Revised 2022-10-14; Prihvaćeno/Accepted 2022-10-19

immunohistochemical analysis of the resected recurrent tumor tissue indicated that the tumor was an atypical meningioma. The revision of the material of the first endoscopic operation was performed. In the immunohistochemical analysis, we used specific markers of potential metastatic renal cell carcinoma which were unavailable earlier. It was shown that the mentioned specific markers were negative in both samples. Therefore, this was not a metastatic renal cell carcinoma but rather an atypical meningioma.

Conclusion: Atypical meningiomas of the paranasal sinuses are a very rare condition of unclear etiology. Gross total resection should be the main goal of management to reduce recurrence. Regular follow-up is needed considering that atypical meningiomas tend to recur.

Key words: meningioma, paranasal sinuses, endoscopic sinus surgery

Med Jad 2022;52(4):297-302

Uvod

Meningeomi su najčešći primarni tumori središnjeg živčanog sustava kod odraslih, te čine preko 30% svih intrakranijalnih tumora.¹ Najviša incidencija je u srednjoj životnoj dobi, dok je omjer oboljelih žena prema muškarcima otprilike 2:1.¹ U posljednja dva desetljeća došlo je do patohistološkog prepoznavanja tipa meningioma s graničnim histološkim i kliničkim značajkama između benignih i malignih.¹ Takav tip meningioma nazvan je atipičnim.¹ Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (*World Health Organization* - WHO) meningeomi se klasificiraju kao benigni (WHO gradus I), atipični (WHO gradus II), te maligni/anaplastični (WHO gradus III).² Iako podaci dostupni u literaturi pokazuju manji postotak meningioma koji su označeni kao atipični (4-15%), noviji radovi pretpostavljaju činjenicu da su atipični meningeomi još uvijek nedovoljno prepoznati.³ Prema patohistološkim značajkama čak do 30% meningioma se može označiti atipičnim.¹

Ekstrakranijalni meningeomi bez intrakranijalne komponente vrlo su rijetki, te čine samo 1-2% slučajeva svih meningeoma.⁴ Možemo ih podijeliti na primarne i sekundarne, gdje su primarni ekstrakranijalni meningeomi oni koji nastaju neovisno o intrakranijalnoj regiji, dok sekundarni pokazuju izravnu povezanost s intrakranijalnom regijom.⁴ Sudeći prema literaturi, najviše slučajeva ekstrakranijalnih meningeoma opisano je na razini nosne šupljine i paranazalnih šupljina, dok je učestalost na ostalim lokalizacijama, kao što su kosti lica, srednje uho, te meka tkiva glave i vrata, znatno manja.⁵

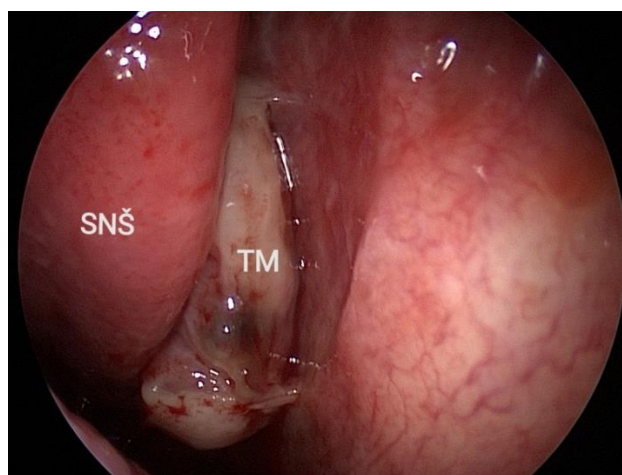
Porijeklo meningeoma nije do kraja utvrđeno. Pretpostavka je da intrakranijalni meningeomi nastaju od arahnoidnih stanica moždanih ovojnica, a primarni ekstrakranijalni meningeomi od arahnoidnih stanica ovojnica kranijalnih živaca.^{4,5} Jedini dokazani ekstrinzični čimbenici rizika za razvoj meningeoma su ionizirajuće zračenje, pa tako i prethodna radioterapija, te unos hormona kao što je ciproteron acetate (CPA) - sintetički steroidni antiandrogen.^{3,6}

Spomenuti hormoni se ponekad propisuju u liječenju hirzutizma, akni, seboreje, alopecije ili kod transrodnih bolesnika. Neurofibromatoza tip 2 je najčešće genetska bolest povezana s razvojem meningeoma.⁶

Cilj ovoga rada je prikazati bolesnika s atipičnim meningeomom paranazalnih šupljina, te raspraviti o načinima liječenja i praćenja bolesnika s tom dijagnozom.

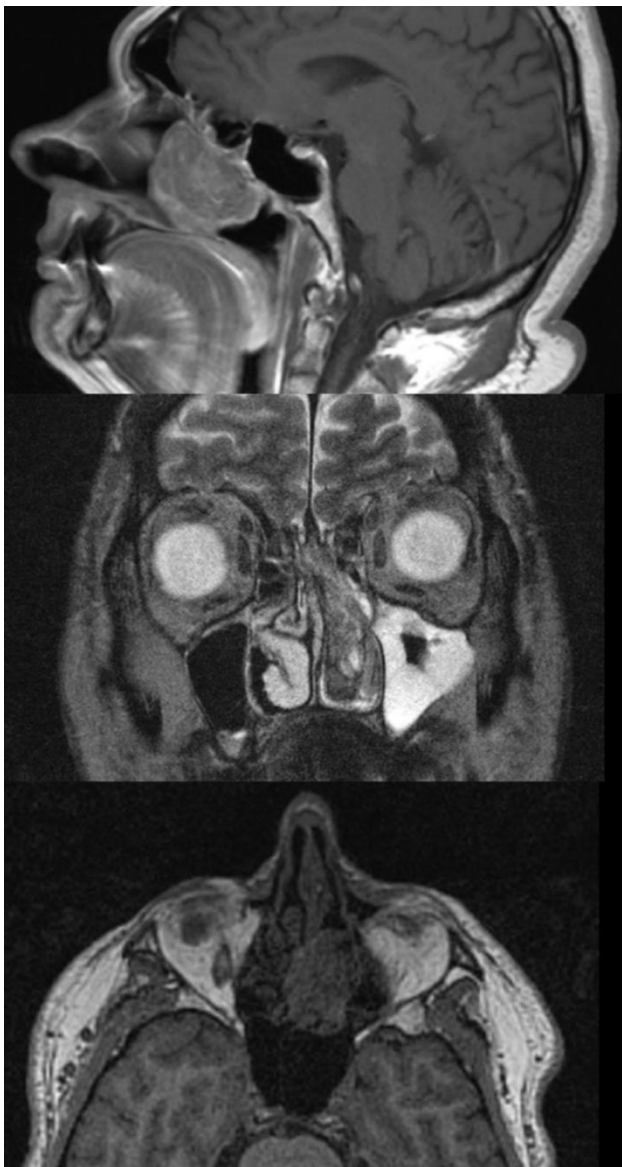
Prikaz slučaja

Riječ je o muškarcu u dobi od 61 godinu (rođenom 1961. godine) koji se 2015. godine javio na otorinolaringološki pregled zbog simptoma nosne opstrukcije. Opstrukcija je bila izraženija u lijevoj nosnici. Kliničkim pregledom uočena je solidna masa koja ispunjava lijevi nosni kavum, te je postavljena sumnja na tumor (Slika 1). Učinjena je radiološka dijagnostička obrada, magnetska rezonancija (MR), kojom je opisana tumorska tvorba lijevog nosnog kavuma koja zahvaća etmoidne, odnosno prednji dio lubanjske osnovice (Slika 2).



Slika 1. Endoskopski prikaz tumora. Solidna tumorska masa koja ispunjava lijevi nosni kavum s polazištem u razini prednjih i srednjih etmoidnih celula. (TM – tumor, SNŠ – srednja nosna školjka)

Figure 1 Endoscopic view of the tumor. A solid tumor mass filling the left nasal cavity with a starting point at the level of the anterior and middle ethmoid cells. (TM – tumor, SNS – middle nasal concha)



Slika 2. Magnetska rezonancija nosa i paranazalnih šupljina 2015. godine. Tumorska tvorba lijevog nosnog kavuma koja zahvaća etmoide, odnosno prednji dio lubanjske osnovice, te ispunjava lijevi nosni kavum.

Figure 2 Magnetic resonance imaging of the nasal cavity and paranasal sinuses in 2015. Tumor formation of the left nasal cavity that affects the ethmoids, that is, the front part of the skull base, and fills the left nasal cavity.

Kod bolesnika je provedeno kirurško liječenje transnazalnim endoskopskim pristupom. Učinjena je

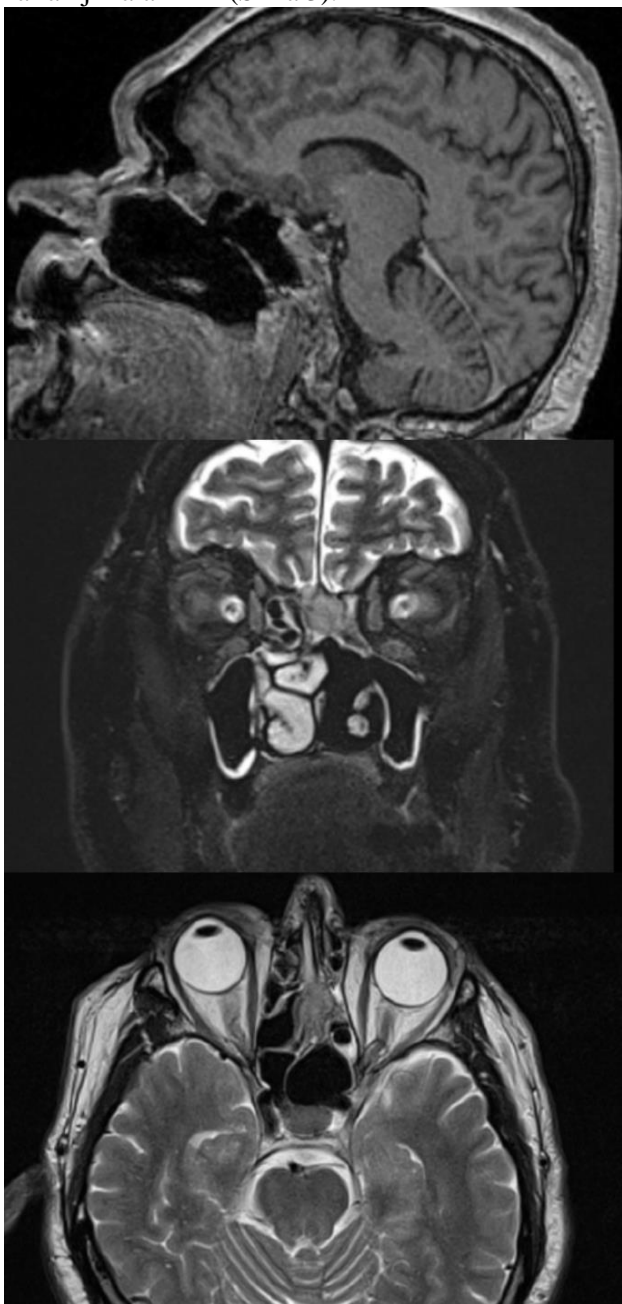
resekcija tumora, te rekonstrukcija defekta lubanjske osnovice. Za rekonstrukciju je iskorišten dio hrskavice septuma koji se umetnuo u mjesto defekta, a preko hrskavice je postavljen nazoseptalni režanj. Sve zajedno je fiksirano fibrinskim ljepilom. Histološka slika i rezultati imunohistokemijske analize upućivali su na metastazu karcinoma bubrežnih stanica. Iz anamnestičkih podataka, te medicinske dokumentacije doznaje se da je bolesniku 2005. godine zbog primarnog karcinoma bubrega učinjena desnostrana nefrektomija.

Nos i paranazalni sinusi su rijetke lokalizacije metastaziranja tumora.⁷ U većini slučajeva metastatska bolest zahvaća samo jedan od paranazalnih sinusa (najčešće maksilarni), a klinička slika nalikuje onoj kakvu vidamo kod primarnih sinonazalnih tumora.⁷ Znakovi i simptomi su često nespecifični, a uključuju epistaksu, nosnu opstrukciju, te bol u licu.⁷ Iako su metastaze karcinoma bubrežnih stanica u nos i paranazalne šupljine jako rijetke, najčešće su sekundarne novotvorine u njima.⁷ Danas bi takav bolesnik, kod kojega postoji sumnja na udaljene metastaze, vjerojatno bio poslan na pozitronsku emisijsku tomografiju/kompjuteriziranu tomografiju (PET/CT) prije inicijalne operacije. Budući da u ovom slučaju nije postojala nikakva ranija klinička, ni radiološka sumnja na metastazu karcinoma bubrega u paranazalne šupljine, spomenuto nije učinjeno.

Postoperativno je bolesnik upućen onkologu, te je provedena kemoterapija sunitinibom u 38 ciklusa. Sunitinib (sunitinib malat) je inhibitor tirozin kinaze, te je odobren kao prva linija liječenja kod bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica, te kod bolesnika s metastazom karcinoma bubrežnih stanica.⁸ U nedavnim studijama procjenjivana je sigurnost i djelotvornost sunitiniba i u liječenju refrakternog meningeoma.^{3,6,9}

Indicirano je redovito praćenje bolesnika, te se svakih 6 mjeseci učinila MR glave. Godinu dana nakon prve spomenute operacije, odnosno 2016. godine, kada je bolesnik još uvijek bio na terapiji sunitinibom, na MR je uočen suspektan recidiv. Bolesnik je podvrgnut reoperaciji. Resecirano tkivo poslano je na patohistološku analizu, ali u njemu nije nađeno tumorskih stanica. 2017. i 2019. godine također se na MR opisuje suspektan recidiv, zbog čega su učinjene reoperacije, ali patohistološki nalaz isključuje postojanje tumorskih stanica u reseciranom tkivu. Nešto manje od 3 godine po završetku kemoterapije sunitinibom, MR iz 12. mjeseca 2021. ukazuje na suspektan recidiv. Opisuje se mekotkivna promjena u području srednjih i stražnjih etmoidnih

celula s lijeve strane, te uz medijalni zid lijeve orbite koja pokazuje blažu progresiju u veličini u odnosu na raniji nalaz MR (Slika 3).



Slika 3. Magnetska rezonancija iz 2021. pokazuje recidiv tumora. Mekotkivna promjena u području srednjih i stražnjih etmoidnih celula s lijeve strane, te uz medijalni zid lijeve orbite, koja pokazuje blažu progresiju u veličini u odnosu na raniji nalaz.

Figure 3 Magnetic resonance imaging in 2021 shows a tumor recurrence. A soft tissue change in the area of the middle and posterior ethmoid cells on the left side, and along the medial wall of the left orbit, which shows a milder progression in size compared to the earlier finding.

Bolesnik je prikazan multidisciplinarnom timu za tumore (otorinolaringolog, radiolog, onkolog) koji je donio odluku o operativnom liječenju. Učinjena je navigacijska endoskopska sinusna kirurgija (NESS), odnosno endoskopska operacija sinusa uz pomoć navigacijskog sistema.^{10,11} Odstranjen je suspektan recidiv, te je tkivo poslano na patohistološku analizu. Rezultati opsežne patohistološke i imunohistokemijske analize resektiranog recidiva tumora upućuju na to da se radi o atipičnom meningeomu. S obzirom na dvije različite patohistološke dijagnoze, učinjena je revizija materijala prve endoskopske operacije, odnosno dodatna imunohistokemijska analiza. Naknadno su upotrijebljeni, ranije nedostupni, specifični markeri potencijalnog metastatskog karcinoma bubrežnih stanica (CA IX, PAX8, CD10 i AMACR). Pokazalo se da su spomenuti specifični markeri negativni u oba uzorka, odnosno da se nije radilo o metastazi karcinoma bubrega, već o atipičnom meningeomu, WHO gradus II.

Postoperativno je bolesnik dobro, bez funkcionalnih i estetskih ispada. Šest mjeseci nakon spomenute reoperacije učinjen je kontrolni MR koji nije pokazao znakove recidiva. Nalaz prvenstveno odgovara kroničnim upalnim promjenama. Rinoskopski, odnosno endoskopski nalaz je također uredan i bez znakova recidiva. Bolesnik je trenutno u postupku praćenja.

Rasprava

Prva linija liječenja svih meningioma je kirurška resekcija.³ Iako studije koje su istraživale stopu rasta slučajno pronađenih meningioma kod asimptomatskih bolesnika predlažu da se mnogi takvi bolesnici mogu redovito radiološki pratiti sve dok ne dođe do povećanja tumora ili oni postanu simptomatski, postoji i suprotno mišljenje.⁹ Prema tom mišljenju da je takve lezije lakše odstraniti kada su manje, unatoč tome što su asimptomatske. Kada postanu simptomatske, to može značiti da je tumor zahvatio neku važnu, odnosno vitalnu strukturu, pa je njegova potpuna resekcija daleko teža i upitna.

Prediktivni čimbenici za praćenje novodijagnosticiranih meningeoma su dijametar tumora manji od 2,5 cm, te odsutnost neuroloških simptoma.³ Praćenje obično nije dugoročna opcija kod tumora većih od 4 cm, te onih čiji je porast veći od 20% u godinu dana.³

Magnetska rezonancija (MR) je metoda izbora u dijagnostici i praćenju meningioma.^{1,6} Na MR se meningeomi prikazuju kao lobularne mase s dobro ograničenim rubovima, te širokom bazom vezanom na duru.¹

Iako liječenje meningeoma ovisi o brojnim čimbenicima (dob i stanje bolesnika, komorbiditeti, simptomi, resektabilnost itd.), većina bolesnika podvrgnuta je kirurškom liječenju.⁹ Opseg resekcije je važan prognostički čimbenik.⁶ Totalna kirurška resekcija meningioma smanjuje recidiv bolesti u usporedbi sa subtotalnom, te bi kao takva trebala biti primarni cilj liječenja.^{1,9} Osnovni principi kirurškog liječenja meningeoma su maksimalno sigurna resekcija s niskim morbiditetom i očuvanjem neuroloških funkcija samog bolesnika.⁶

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća kirurške tehnike su se postupno razvijale. Tako je došlo i do razvoja minimalno invazivnih transnazalnih endoskopskih pristupa na meningeome u području lubanjske osnovice.³ Kako bi se izbjegle kirurške komplikacije kao što su likvoreja ili oštećenje orbite, uvelike može pomoći upotreba intraoperativnog navigacijskog sistema koji su razvijeni kako bi se povećala učinkovitost i sigurnost endoskopske kirurgije sinusa.⁴ Upotreba intraoperativne navigacije daje nam dodatnu pomoć u razumijevanju anatomske opasne točke, osobito ako se radi o reoperaciji, te pomaže u uklanjanju tumora isključivo transnazalnim pristupom.^{4,10,11} Budući da se tumori često šire izvan područja određene struke, važan je multidisciplinarni pristup u liječenju takvih tumora. U ovom prikazu slučaja tumor se dominantno nalazio u nosnoj šupljini, ali je riječ o meningeomu koji je zahvatio i prednji dio lubanjske osnovice. Iako u ovom slučaju nije bio potreban neurokirurški pristup, bitno je napomenuti čestu suradnju otorinolaringologa i neurokirurga u liječenju tumora lubanjske osnovice.

Uloga radioterapije u liječenju atipičnih meningeoma je i dalje opcionalna, odnosno ograničena na adjuvantnu terapiju ili kod pojave recidiva.^{1,2} Kao primarni oblik liječenja, radioterapija pokazuje slabe ishode i ne preporučuje se.¹ Primjenjuje se samo kada tumor nije dostupan kirurškoj resekciji, odnosno kada tumor okružuje vaskulo-živčane strukture kao što su ovojnica optičkog živca ili kavernozi sinus.^{3,6} Postoperativna radioterapija kod bolesnika s atipičnim meningiomom (WHO gradus II) se preporučuje u slučaju inkompletne resekcije tumora, te kod pojave recidiva.^{2,3,6,9} Postoperativno zračenje kompletno odstranjenih atipičnih meningeoma može se uzeti u obzir, iako je ova strategija liječenja i dalje kontroverzna.⁹ Premda određena istraživanja pokazuju benefite adjuvantne radioterapije, u usporedbi sa samom kirurškom resekcijom, potrebna su dodatna istraživanja koja bi potvrdila učinkovitost radioterapije nakon resekcije.¹ Petogodišnje preživljenje kod bolesnika s atipičnim meningeomom

iznosi između 74–100% kod totalne resekcije tumora u kombinaciji s radioterapijom.²

Iz razloga što vrlo mali broj bolesnika s meningeomom zahtijeva sistemsko liječenje (kemoterapija), istraživanja na tom području su vrlo oskudna.⁹ Nema definiranih i odobrenih kemoterapeutika odobrenih od strane Uprave za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration – FDA*) za liječenje refrakternih meningeoma, a oni koji su testirani pokazali su ograničenu kliničku učinkovitost.² Manje studije podupiru upotrebu ciljane terapije, uključujući analoge somatostatina u određenim slučajevima.⁹ Nedavne studije pokazale su korist kod terapije antiangiogenim lijekovima, a procjenjivana je i sigurnost i djelotvornost sunitiniba u liječenju refrakternog meningeoma.^{3,6,9} Retrospektivni podaci podupiru upotrebu bevacizumaba za bolesnike s rekurentnim meningeomom, posebno za bolesnike sa simptomima izazvanim radioterapijskom nekrozom.^{3,9} Provedena su i istraživanja učinkovitosti i sigurnosti bevacizumaba u kombinaciji s everolimusom za rekurentni meningeom, gdje je stabilizacija bolesti utvrđena kod 88% bolesnika.⁹ Uloga kemoterapije u naknadnom liječenju recidiva ostaje nerazjašnjena u literaturi.²

Stopa recidiva atipičnih meningeoma iznosi između 29–52%, a uvelike ovisi o opsegu resekcije.^{1,2,4} Prema smjernicama *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, kod pojave recidiva meningeoma potrebno je kirurško liječenje ukoliko je mjesto resekcije operabilno.⁹ Ukoliko nije, može se primijeniti radioterapija, a ukoliko ni ona nije primjenjiva, odluka pada na sistemsko liječenje (kemoterapija).⁹ Kemoterapija bi trebala biti rezervirana za bolesnike s neoperabilnim recidivom refrakternim na radioterapiju.⁹ Praćenje je opcija kada nema kliničkih indikacija za liječenjem recidiva.⁹

Za novodijagnosticirane asimptomatske meningeome prvi kontrolni MR trebao bi se učiniti nakon 6 mjeseci, potom jednom godišnje, osim u slučaju pojave simptoma.³ Kod atipičnih meningeoma preporučuje se učiniti kontrolni MR svakih 6 mjeseci tijekom 5 godina od operacije, a potom svake 1-3 godine prema kliničkoj indikaciji.^{3,9} U slučaju brzorastućih lezija i svaka 3 mjeseca.³

Zaključak

Atipični meningeomi paranazalnih šupljina rijetki su tumori nerazjašnjene etiologije. Magnetska rezonancija (MR) je zlatni standard u dijagnostici tog tumora, ali i u kasnijem praćenju bolesnika. Radikalna kirurška ekscizija trebala bi biti glavni cilj

liječenja. Obzirom na to da su atipični meningeomi skloni recidiviranju, potrebno je redovito kliničko i radiološko praćenje takvih bolesnika.

Literatura

1. Chen R, Aghi MK. Atypical meningiomas. *Hand Clin Neurol* 2020; 170:233–244.
2. Kessler RA, Garzon-Muvdi T, Yang W, et al. Metastatic atypical and anaplastic meningioma: A case series and review of the literature. *World Neurosurg* 2017; 101: 47–56.
3. Apra C, Peyre M, Kalamarides M. Current treatment options for meningioma. *Expert Rev Neurother* 2018, 18: 241–249.
4. Kainuma K, Takumi Y, Uehara T, Usami SI. Meningioma of the paranasal sinus: a case report. *Auris Nasus Larynx* 2007, 34: 397–400.
5. Umana GE, Scalia G, Vats A, et al. Primary extracranial meningiomas of the head and neck. *Life (Basel)* 2021; 11:942.
6. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol* 2021, 23: 1821–1834.
7. López, F, Devaney KO, Hanna EY, Rinaldo A, Ferlito A. Metastases to nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck* 2016; 38: 1847–1854.
8. Le Tourneau C, Raymond E, Faivre S. Sunitinib: a novel tyrosine kinase inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Ther Clin Risk Manag* 2007;3: 341–348.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers Version 1.2022. 2022; National Comprehensive Cancer Network. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
10. Baudoin T, Grgić MV, Zdravec D, Geber G, Tomljenović D, Kalogjera L. Algorithm for navigated ESS. *Rhinology* 2013; 51::335-342.
11. Baudoin T, Gregurić T, Bacan F, Jelavić B, Geber G, Košec A. A systematic review of common landmarks in navigated endoscopic sinus surgery (NESS), *Comput Assist Surg* 2021; 26:77-84,