

Doc.dr.sc. Gea Forempoher

MENINGEOMI

Burza mentora Dubrovnik 2007.

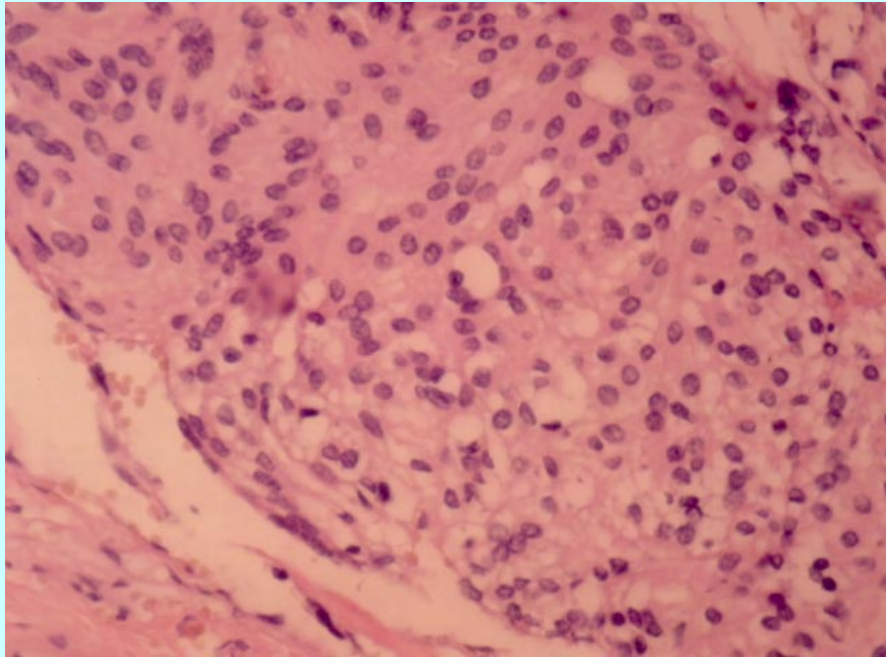
Meningeomi



- građeni od neoplastičnih meningotelijskih (arahnoidalnih) stanica
- česti intrakranijski tumori: 13%-26% primarnih intrakranijskih tumora
- prema biološkim značajkama razlikuju se od većine ostalih intrakranijskih novotvorina po sporom rastu i obično ne infiltriraju mozak
- ako su povoljno smješteni, mogu se izliječiti ekscizijom

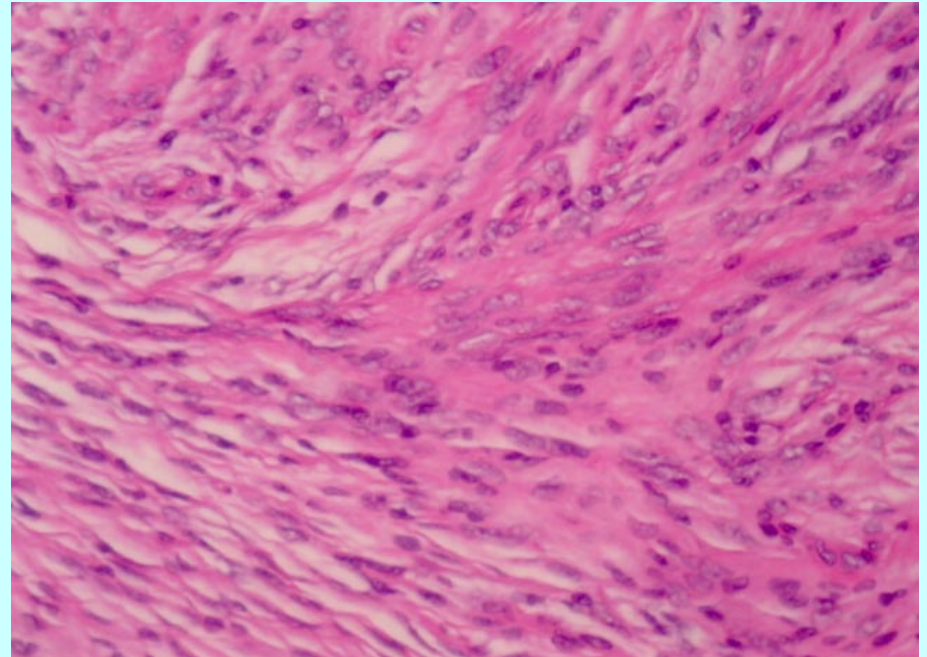
Klasični meningeomi klasificirani su prema WHO- u deset podtipova

Najčešći podtipovi meningeoma:



Meningotelijski meningeom

- *epitelioidne stanice stvaraju sincicijske nakupine*

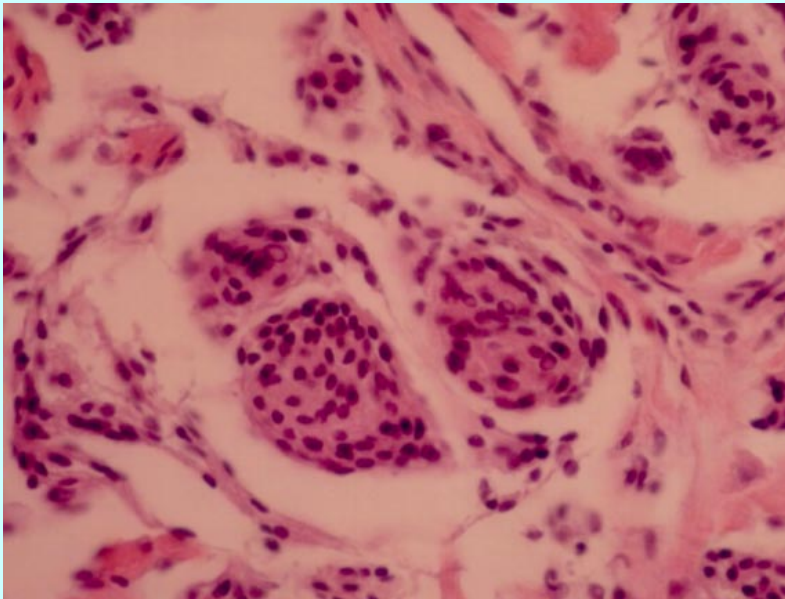


Fibrozni meningeom

- *vretenaste tumorske stanice tvore snopove koji se ukrštaju*

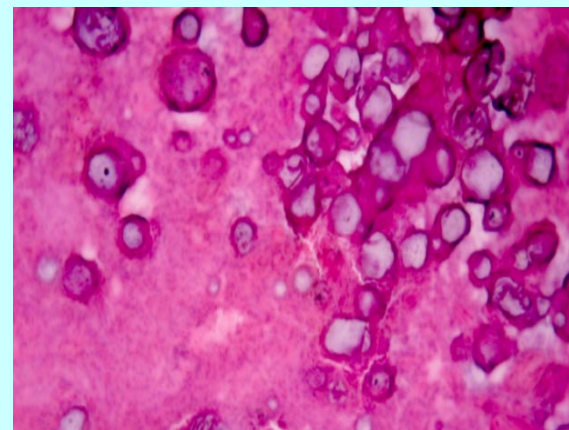
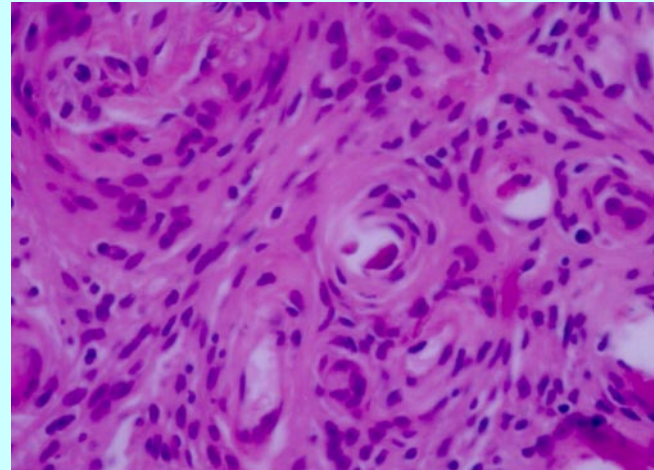
Česti podtipovi meningeoma

Tranzicijski meningeom



- *prisutne su brojne, gusto porazmještene vrtložaste nakupine stanica u obliku lukovica*
- *u centrima lukovičastih tvorbi obično se nalaze psamomska tjelešca*

Psamomski meningeom

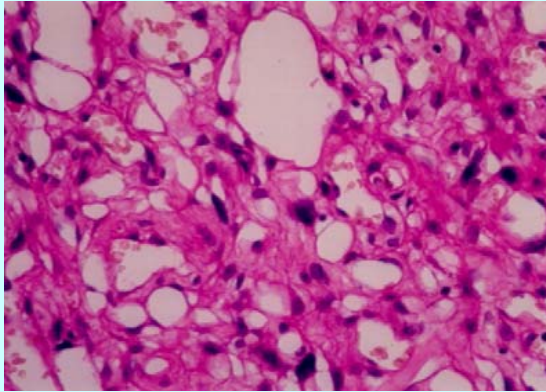


psamomska tjelešca

Rjeđi podtipovi klasičnih meningeoma

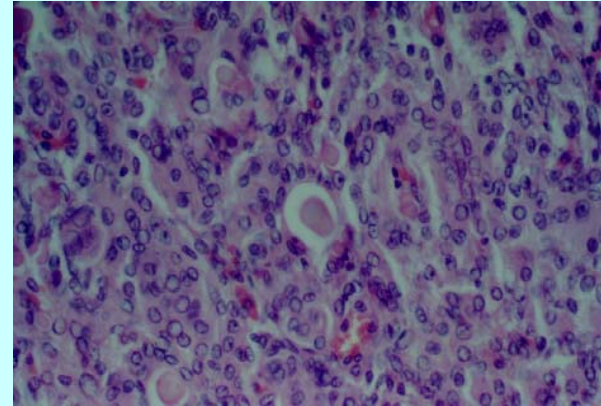
Angiomatozni meningeom

- *brojni krvni prostori i degenerativne promjene jezgara*



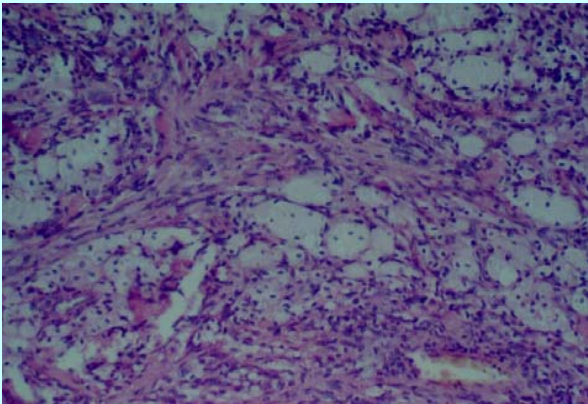
Sekretorni meningeom

- *intracitoplazmatske hijaline inkluzije “pseudopsamomska tjelešca”*



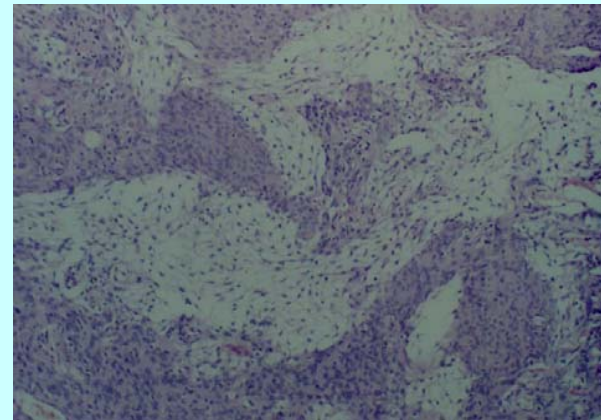
Metaplastični (ksantomski)

- *tumorske stanice nalikuju sačastim makrofagima*



Mikrocistični meningeom

- *rahla sluzava podležeca stroma daje izgled cističnih prostora*



- klasični meningeomi imaju sličan benigni klinički tijek, bez obzira na varijabilnost histološkog izgleda
- u većini slučajeva meningeomi se mogu odstraniti u potpunosti, što se procjenjuje mikrokirurškim tehnikama
- međutim, i potpuno resecirani meningeomi mogu recidivirati (7-20%)
- literaturni podaci - široki spektar ispitivanih prognostičkih značajki meningeoma

Najvažniji prognostički pokazatelji meningeoma

I. KLINIČKI

- sjedište tumora (*npr. baza lubanje*)
- rast *en plaque*
- invazija kostiju, mekog tkiva ili sinusa dure
- široka resekcija

II. RADIOLOŠKI

- nepravilni rubovi
- edem mozga

Patohistološki prognostički pokazatelji meningeoma

- povećani broj mitoza
- gubitak lobularne arhitekture
- povećana celularnost
- nekroze (u odsutnosti embolizacije)
- invazija mozga
- stvaranje malih stanica
- uočljivi nukleoli
- atipija stanica
- specifični podtipovi meningeoma
(*npr. papilarni*)

Patohistologija – prognostički pokazatelji

- najvažnije prognostičko pitanje u vezi meningeoma jest mogućnost predviđanja recidiva
- zato je odnedavno u klasifikaciju meningeoma uvedena intermedijarna skupina “*atipičnih*” meningeoma
- u tu skupinu mogu ući opisani klasični histološki tipovi meningeoma

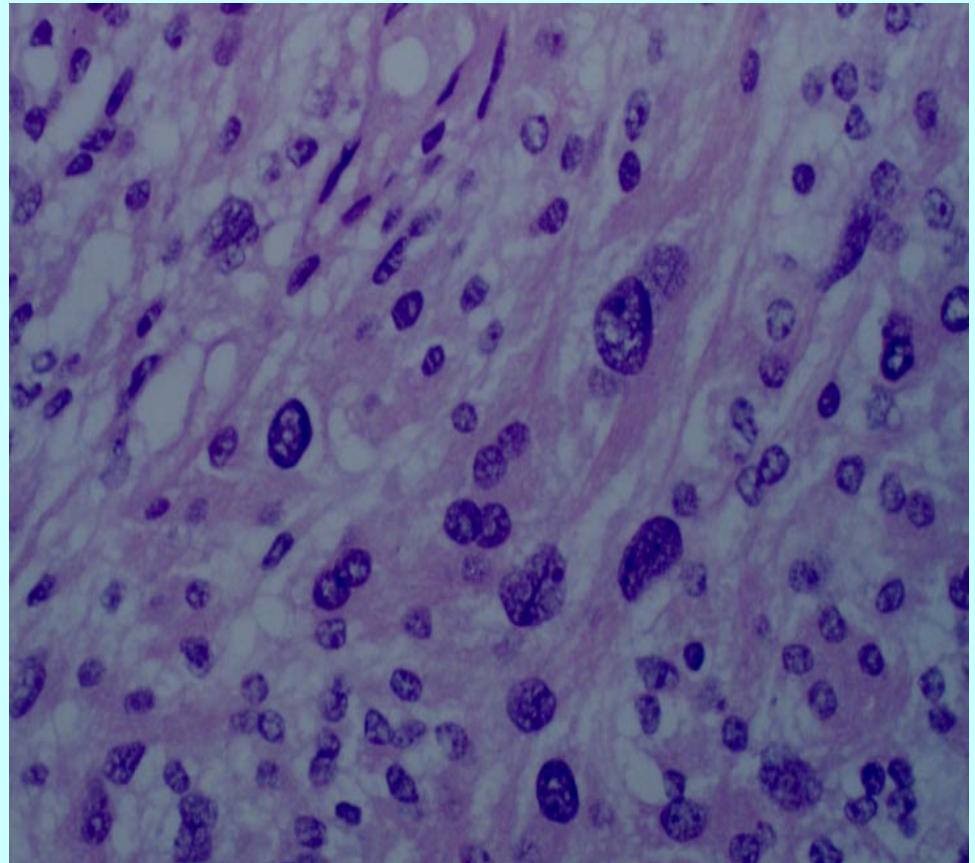
Atipični meningeomi (WHO gradus II)

- bilo koja histološka varijanta, koja pokazuje jedan od sljedećih kriterija:

1. više od 4 mitoze/10HPF

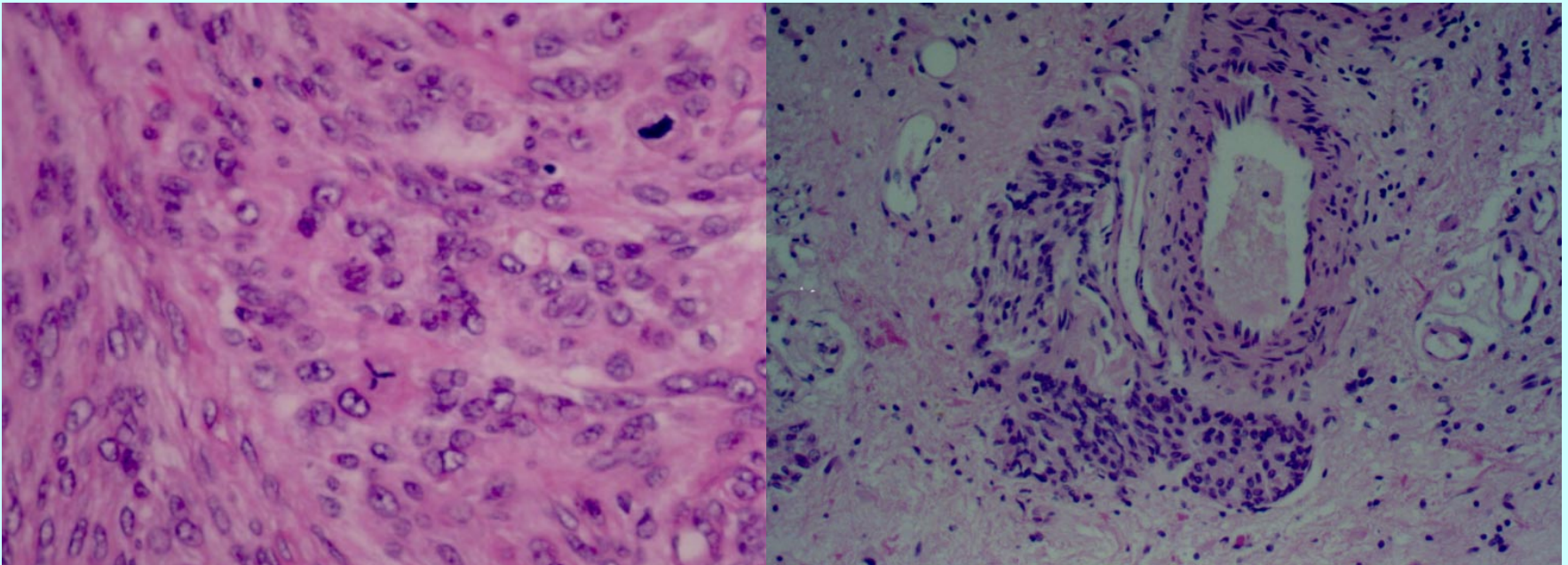
2. nalaz tri od sljedećih histoloških značajki:

- brisanje arhitekture
- hipercelularnost
- makronukleoli
- nakupine malih stanica



Anaplastični ili maligni (WHO Gradus III)

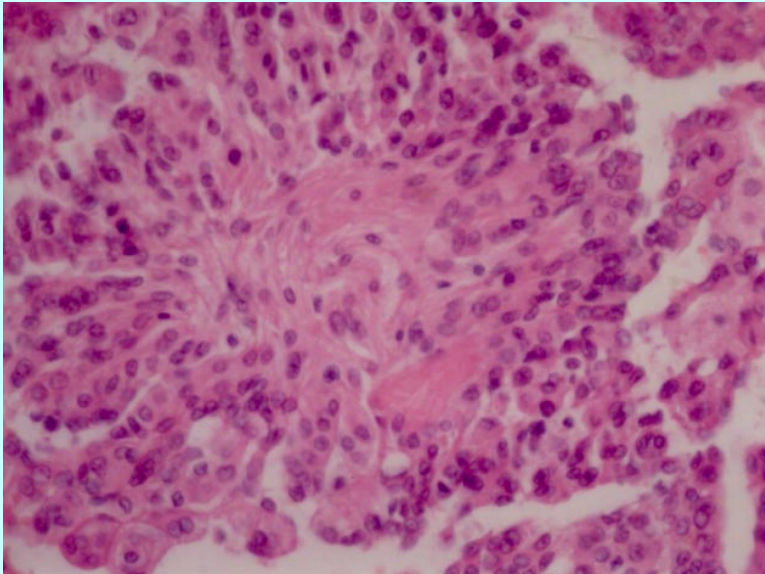
- izražava histološke značajke malignosti
- to uključuje malignu citologiju, visoki mitotski iznos, jasnu nekrozu i invaziju mozga



- meningeomi s invazijom mozga predstavljaju poseban problem prilikom klasifikacije

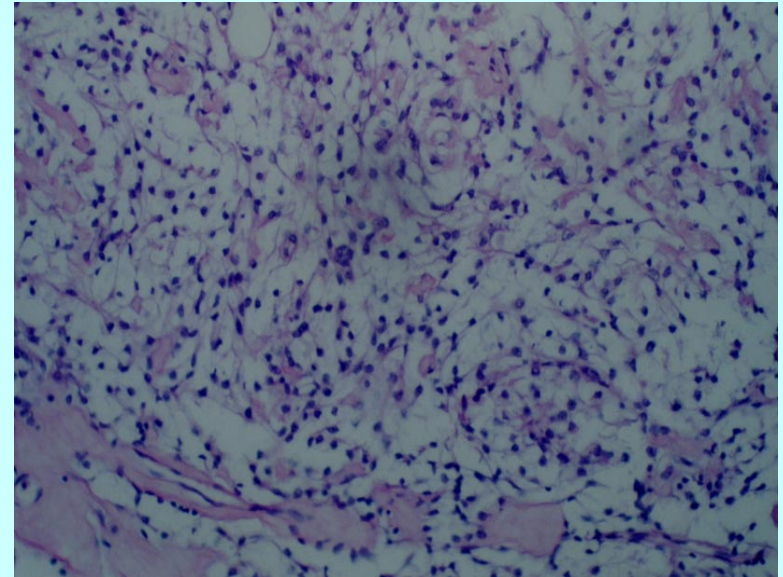
Histološki tipovi meningeoma agresivnog ponašanja

- iako značajke “*maligniteta*” ili “*atipije*” ne moraju biti izražene, pojedini histološki podtipovi meningeoma imaju agresivnije ponašanje



Papilarni meningeom

- *papilarni meningeom rijetka je varijanta svrstana u III. stupanj, tj. u grupu malignih meningeoma*



Meningeom svijetlih stanica

- *intrakranijski meningeomi svijetlih stanica imaju agresivnije ponašanje*

Stupnjevanje meningeoma

- Novi sustav histološke podjele prema **WHO** (*engl. World Health Organisation, 1993.*) omogućuje **stupnjevanje meningeoma** na:
 - klasične (**I. stupnja**),
 - atipične (**II. stupnja**) i
 - anaplastične ili maligne (**III. stupnja**).
- većina autora slaže se, da je stupnjevanje tumora na *benigne, atipične i maligne* najkorisniji histološki pokazatelj sklonosti za recidiv

Istraživani prognostički pokazatelji meningeoma

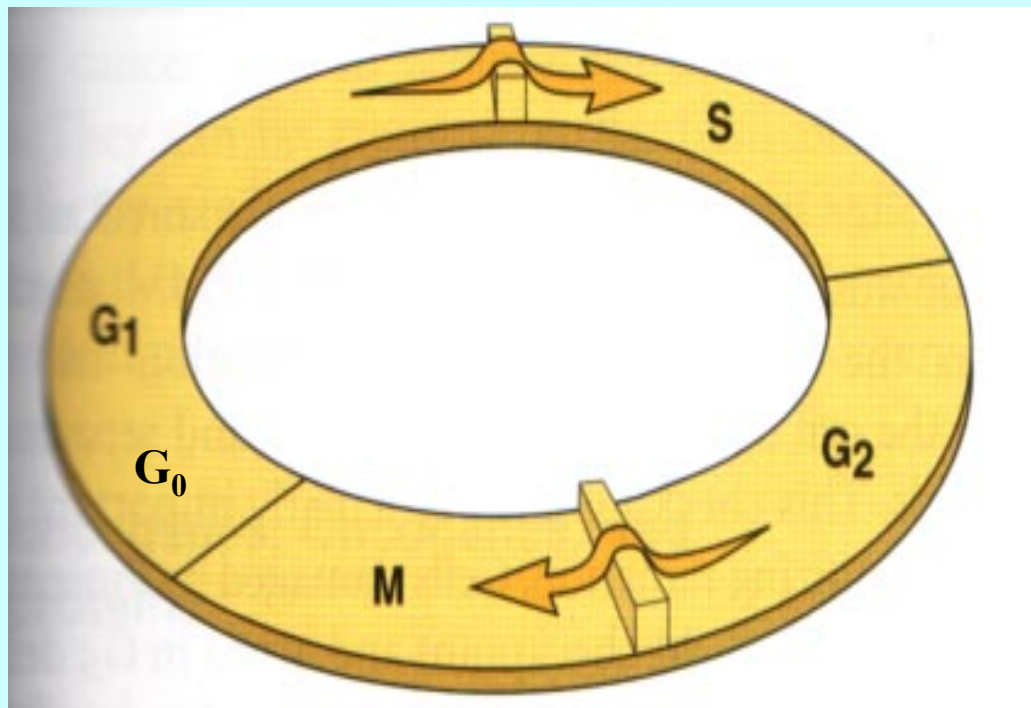
- povećana ugradnja BrdU
- povećani Ki67 (Mib-1) indeks
- odsustnost progesteronskih receptora
- u ovom radu ispitana je prognostička vrijednost:
 - a) pokazatelja rasta stanica:
 - sadržaja stanične DNA i
 - izražaja biljega proliferacije PCNA, i
 - b) izražaja biljega p53 u meningeomima

Analiza staničnog ciklusa rasta meningeoma

- **broj mitozā** histološka je mjera proliferacije tumora: više od 4 mitoze/10HPF označava meningeome II. stupnja

- mjereno metodom protočne citometrije, proliferacijska aktivnost tumorskih stanica izražena je udjelom stanica u **S-fazi** staničnog ciklusa

- **PCNA** je protein koji se nalazi u jezgri stanica u proliferaciji

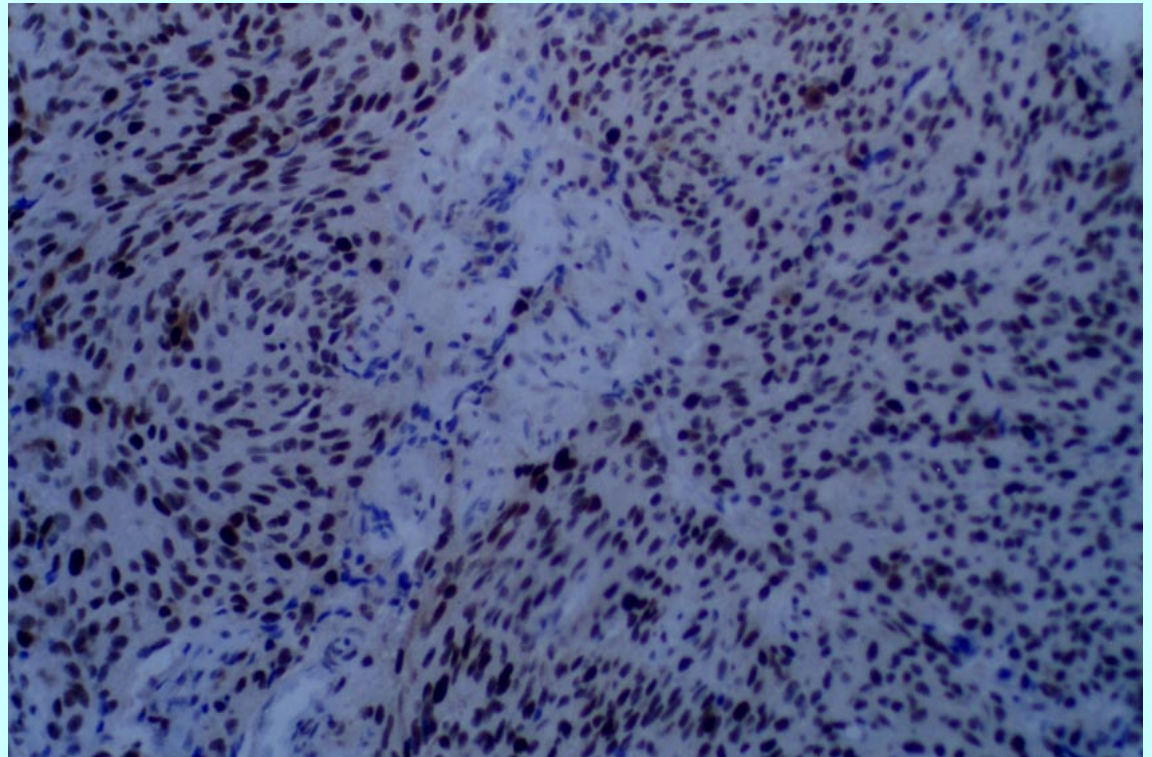


- • najveća koncentracija PCNA nalazi se u kasnoj G1-fazi i u S-fazi, a opada za vrijeme G2 i M-faze
- u G0-fazi ne detektira se

PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*) ili jezgrin antigen proliferirajućih stanica

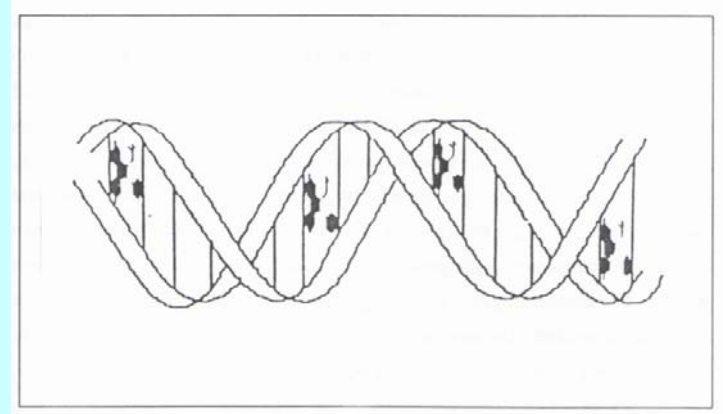
- gen za PCNA smješten je na 20. kromosomu
- PCNA u jezgri služi kao kofaktor za DNA-polimerazu-delta
- održava točnost replikacije DNA u sisavaca

- biljeg stanica u proliferaciji

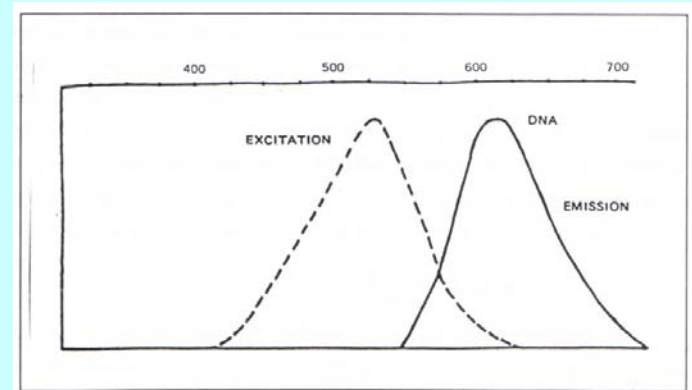


Analiza sadržaja DNA protočnom citometrijom

- stanice (jezgre) boje se fluorescentnom bojom propidijumskim jodidom (PI)
- PI se u stehiometrijskom odnosu veže za dvolančanu DNA
- nakon ekscitacije plavim laserskim svjetlom (495 nm), PI emitira svjetlost veće valne duljine, tj. u crvenom spektru (više od 600 nm)



vezanje molekula propidijum jodida za dvolančanu DNA



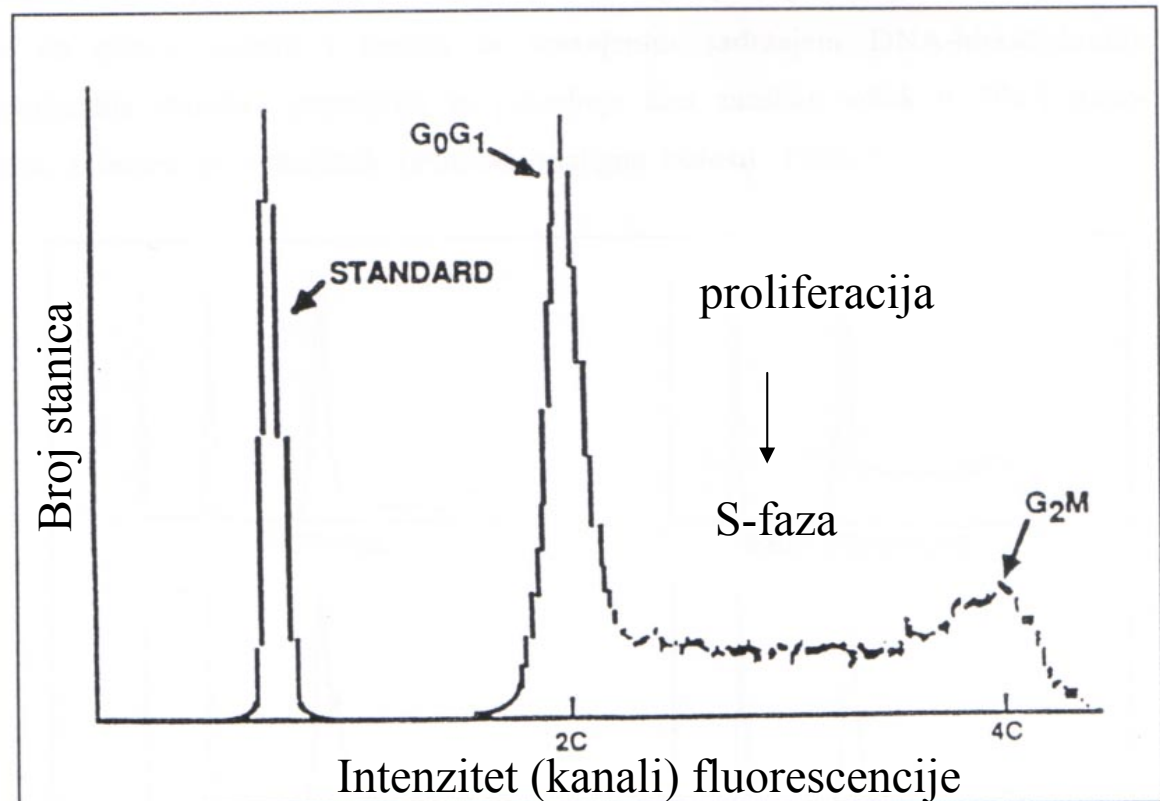
eksitacijski i emisijski spektar DNA obilježene propidijum jodidom (emisija u crvenom spektru)

Analiza sadržaja DNA: a) faze staničnog ciklusa rasta

- sadržaj DNA u jezgri varira s fazom staničnog ciklusa
- stoga je moguće odrediti udio stanica unutar pojedine faze ciklusa
- obično se analizira 50 000-100.000 stanica (jezgara)
- rezultat analize u obliku *histograma fluorescencije*

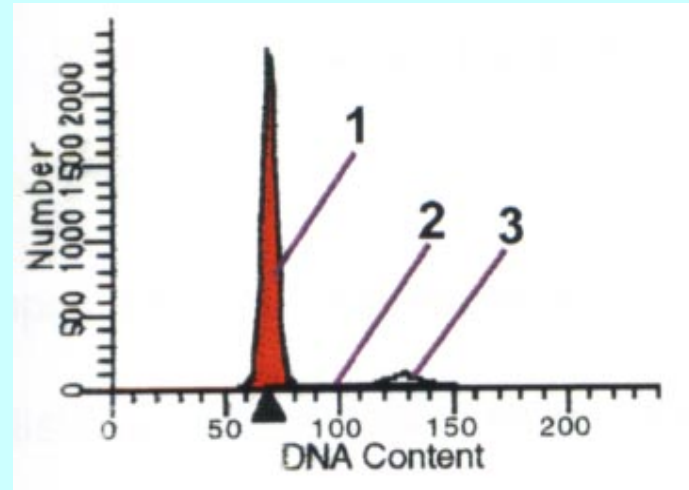
$$CV = \frac{\text{Standardna devijacija}}{\text{Glavni kanal}} \times 100$$

(CV za materijal uzet iz parafinskih blokova ne smije prelaziti 10%)

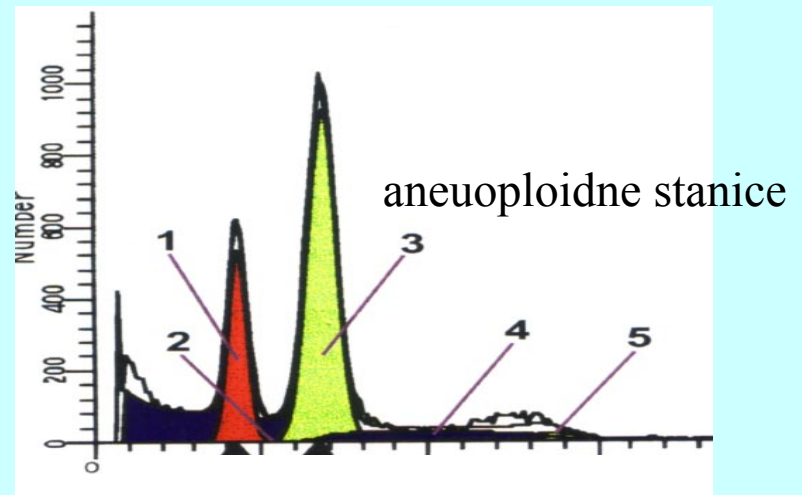


Analiza sadržaja DNA: b) ploidijska

- histogram *euploidnih* (normalnih) stanica



- histogram *aneuploidnih* stanica
- nalaz više od jednog G_0/G_1 vrška



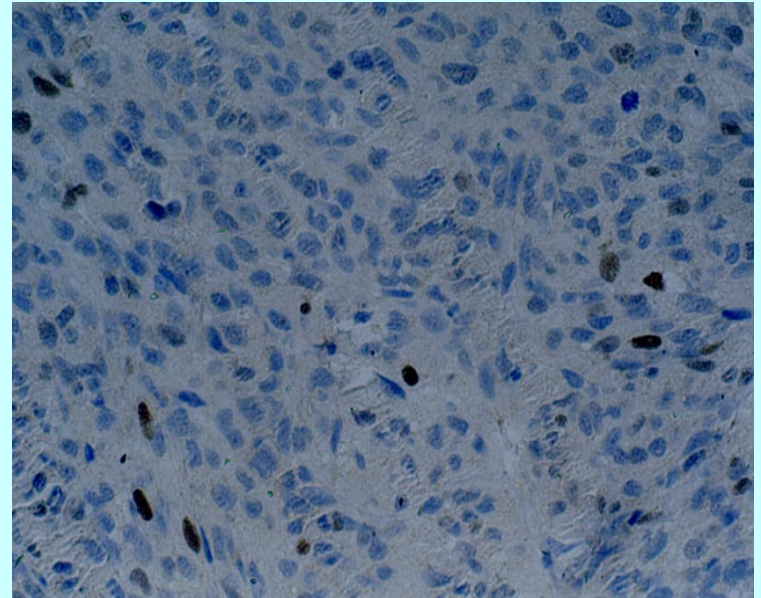
Molekularna genetika meningeoma

- a) najdosljednija citogenetska promjena u meningeomu jest ***delecija kromosoma 22q***
- zahvaćen je gen NF2, tj. gen za neurofibromatozu tipa II
 - NF2 - specifični tumor-supresijski gen
 - mutacija NF2:
 - fibroblastni i tranzicijski tip - 70% do 80%
 - meningotelijski - 25%
- b) druga najčešća abnormalnost - ***delecija*** kratkog kraja 1. kromosoma (1p) i dugog kraja 14. kromosoma (14q)
- češće u atipičnih i malignih meningeoma
- c) primijećen je gubitak i drugih alela - 6q, 9q, 10q, 17p i 18q

Tumor-supresijski gen p53

- gen na 17. kromosomu
- produkt p53 - u jezgri
- nadzire prepisivanje drugih gena koji imaju dva glavna učinka:
 - zastoj staničnog ciklusa (*p21*)
 - apoptozu (*bax*)
- u fiziološkim uvjetima - kratak poluvijek (20 min.) zbog proteolize ubikvitinom
- p53 ne nadzire normalni stanični ciklus
- p53 zaustavlja stanični ciklus nakon oštećenja DNA

mutacija jednog alela uzrokuje sintezu promijenjenog p53



mutirani p53 ima dulji poluvijek i zbog toga se prikazuje imunohistokemijskim bojenjem
(međutim i divlji tip može se nakupljati, ako je oštećen put razgradnje ubikvitinom)

p53 u meningeomima

- nije pokazano značajnije oštećenja gena p53 u meningeoma
- primjećen gubitak alela na 17p u meningeoma višeg stupnja
- međutim, imunohistokemijsko bojenje proteina p53 uočeno je u nekim *atipičnim* meningeomima, a rijetki *anaplastični* tipovi imaju mutirani p53
- kontrola apoptoze u odgovoru na oštećenje DNA ima praktične terapijske implikacije:
 - radijacija i kemoterapija izazivaju oštećenje DNA i posljedičnu apoptozu
 - iz toga proizlazi da tumori koji sadrže normalni gen p53 bolje odgovaraju na terapiju nego tumori s mutiranim p53

Terapija

- mnogi čimbenici utječu na izbor adekvatnog liječenja
- to se posebno odnosi na intermedijarnu kategoriju atipičnih meningeoma, koje se, kada su u cjelosti odstranjeni, često samo prati
- kemoterapija se pokazala neučinkovitom, pa je stoga potrebno otkriti nova kemoterapijska sredstva
- korist od postoperativne radioterapije upitna je, ali ona se još uvijek preporučuje