

Extra-axiální tumory centrální nervové soustavy z pohledu patologa

**MUDr. Jiří Soukup, Ph.D.^{1,2,3}, MUDr. Aleš Kohout, Ph.D.², MUDr. Michaela May, Ph.D.⁴,
prof. MUDr. David Netuka, Ph.D.⁴**

¹Oddělení patologie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

²Fingerlandův ústav patologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

³Ústav patologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

⁴Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN v Praze

Extra-axiální nádory vycházejí z tkání zevně od pia mater (z arachnoidey, dura mater nebo kosti) a jsou anatomicky oddělené od parenchymu centrální nervové soustavy. Z patologického hlediska představují tyto nádory různorodou skupinu lézí s proměnlivými morfologickými, biologickými, genetickými a klinickými charakteristikami. Taktéž patří do širokého spektra histopatologických podskupin v současné 5. edici WHO klasifikace nádorů CNS. Tento článek poskytuje stručný přehled o spektru těchto nádorů, jejich genetice a úskalích v diferenciální diagnostice. Hlavní důraz je kladen na meningiomy, nádory kraniálních a paraspinálních nervů, ne-meningoteliální mezenchymální nádory, sekundární nádory mozkových plen a pseudotumory mozkových plen.

Klíčová slova: meningiom, solitární fibrózní tumor, hemangioblastom, CENET, pseudotumory, meningy.

Extra-axial tumors of central nervous system – a pathologist's perspective

Extra-axial tumors originate from tissues outside the pia mater (arachnoid, dura mater, bone), distinct anatomically from the central nervous system parenchyma. Pathologically, these tumors comprise a diverse range of lesions with varying morphological, biological, genetic, and clinical characteristics. They are classified into numerous histopathological subgroups in the latest 5th edition of the WHO classification of CNS tumors. This article offers a concise overview of these tumors, exploring their genetic aspects and addressing key considerations in differential diagnosis. Emphasis is placed on meningiomas, cranial and paraspinal nerve tumors, non-meningothelial mesenchymal tumors, secondary meningeal tumors, and meningeal pseudotumors.

Key words: meningioma, solitary fibrous tumor, hemangioblastoma, CENET, pseudotumors, meninges.

1.1 Úvod

Extra-axiální nádory jsou nejběžnějšími novotvory centrální nervové soustavy (CNS) v dospělé populaci (Ostrom et al., 2023). Obecně lze tyto nádory rozdělit na primární, vycházející ze struktur zevně od pia mater (z arachnoidey, dura mater nebo kosti), a dále na sekundární,

metastatické nádory. Problematika primárních intra-axiálních i extra-axiálních nádorů je definována WHO klasifikací nádorů CNS z roku 2021 (WHO, 2021). WHO klasifikace jednak přesně, na podkladě morfologických a genetických charakteristik, definuje jednotlivé nádorové jednotky a též exaktně stanovuje systém gra-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):274-281

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.054>

Článek přijat redakcí: 19. 1. 2024

Článek přijat k publikaci: 10. 5. 2024

MUDr. Jiří Soukup, Ph.D.

soukup.jiri@uvn.cz

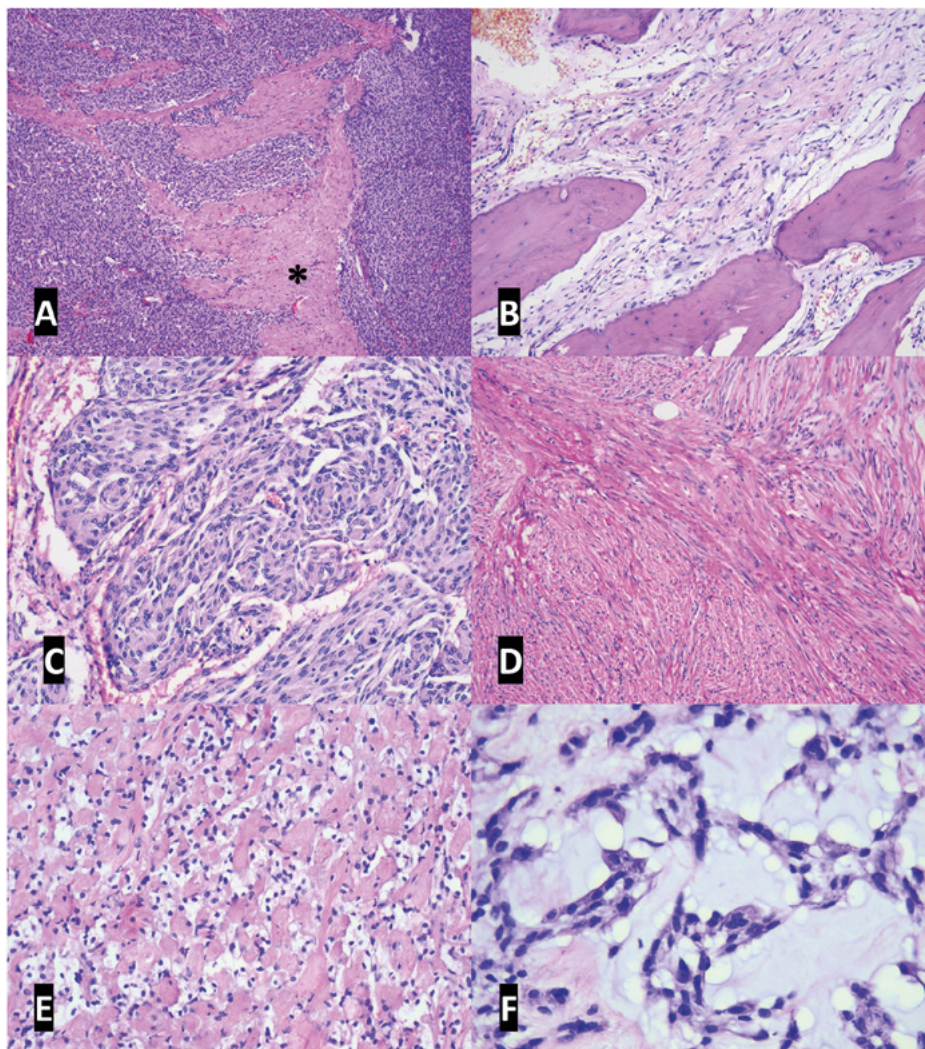
dingu těchto tumorů. K přesnému zhodnocení povahy nádorového procesu je tak nezbytné kvalifikované morfologické vyšetření patologem, často s využitím speciálních imunohistochemických metod, a v některých případech též molekulárně genetické vyšetření nádorové tkáně. Všechna genetická vyšetření nutná pro přesné zařazení tumoru lze v současné době provést z parafinového materiálu standardně odebraného histologického vzorku na některém z pracovišť patologie disponujícím molekulárně genetickou laboratoří.

2.1 Primární extra-axiální nádory CNS – přehled

Nejběžnější nádory centrální nervové soustavy jsou meningiomy (tvůřící 39,0 % všech nádorů a 54,5 % benigních nádorů), které jsou odvozeny z buněk arachnotelu. Všechny ostatní nádory mening jsou vzácné a dohromady tvoří přibližně 1,3 % primárních nádorů CNS u dospělých (Ostrom et al., 2023). Nejčastějším mezenchymálním, ne-meningoteliálním nádorem se vztahem k meningám je solitární fibrózní tumor (SFT), jenž odpovídá dřívější jednotce hemangiopericytomu. Pojem hemangiopericytom je obsoletní nespecifický morfologický termín a neměl by se v současnosti používat (Folpe, 2020). Dalšími, velmi vzácnými nádory mening jsou melanocytární léze, jež vznikají z normálních leptomeningeálních melanocytů, a měkkotkáňové nádory známé z periferních měkkých tkání, jako např. rhabdomyosarkom, CIC-rearanžovaný sarkom (Antonescu et al., 2017), Ewingův sarkom či mezenchymální chondrosarkom. Raritním specifickým meningéálním tumorem je pak intrakraniální mezenchymální tumor s fúzí *FET::CREB* (Sloan et al., 2021) a *DICER1*-mutovaný primární intrakraniální sarkom (Lee et al., 2019). Tyto vzácné léze vyžadují obvykle verifikaci charakteristické genetické alterace (fúze *FET::CREB*, Mutace *DICER1*, fúze genu *CIC*, fúze genu *EWSR1* u Ewingova sarkomu, fúze *HEY1::NCOA2* u mezenchymálního chondrosarkomu a fúze genů *PAX3/PAX7::FOXO1* u alveolárního rhabdomyosarkomu).

Do skupiny nádorů kranálních a paraspinálních nervů patří schwannom, neurofibrom, perineurinom, hybridní nádor z obalů periferních nervů, maligní melanotický nádor z pochvy periferního nervu a maligní nádor z pochvy periferního nervu. Nejčastějšími z této skupiny

Obr. 1. Morfologické spektrum meningiomů: A) meningiom prorůstající struktury dura mater (hvězdička); B) fibrózní meningiom v kostech kalvy může někdy histologicky simulovat primární kostní léze, včetně např. fibrózní dysplazie; C) meningioteliální meningiom je nejčastější nádorový subtyp a vyznačuje se typickými epitelioidními buňkami uspořádanými ve vírovitých strukturách; D) fibrózní meningiom stojí na opačném morfologickém spektru a vyznačuje se fibroblastickými buňkami v kolagenizované matrix; E) světlobuněčný a F) chordoidní meningiom jsou vzácné tumory, jež se vyznačují agresivnějším chováním a mají přiřazen grade 2



nádorů jsou schwannomy (neurilemomy) a neurofibromy, vzácněji se pak vyskytuje maligní nádor z pochvy periferního nervu (malignant peripheral neural sheath tumor – MPNST) či perineuriom. Tyto nádory vychází ze struktur některého z histologicky definovaných hlavových nervů, nejčastěji III.–XII. hlavového nervu (tyto nervy se i přes svou odlišnou anatomickou klasifikaci neliší histologickou stavbou od jiných periferních nervů), míšních kořenů či periferních nervů.

V oblasti míšních kořenů (ale nikoliv v mozku či v mozečku) dále vznikají spinální hemangioblastomy ze struktur označovaných jako „developmentally arrested structural elements“ (DASE) (Shively et al., 2022; Vortmeyer et al., 2006). V oblasti cau-

da equina se lze setkat ještě s lézí neznámé histogeneze označovanou jako cauda equina neuroendokrinní tumor (CENET).

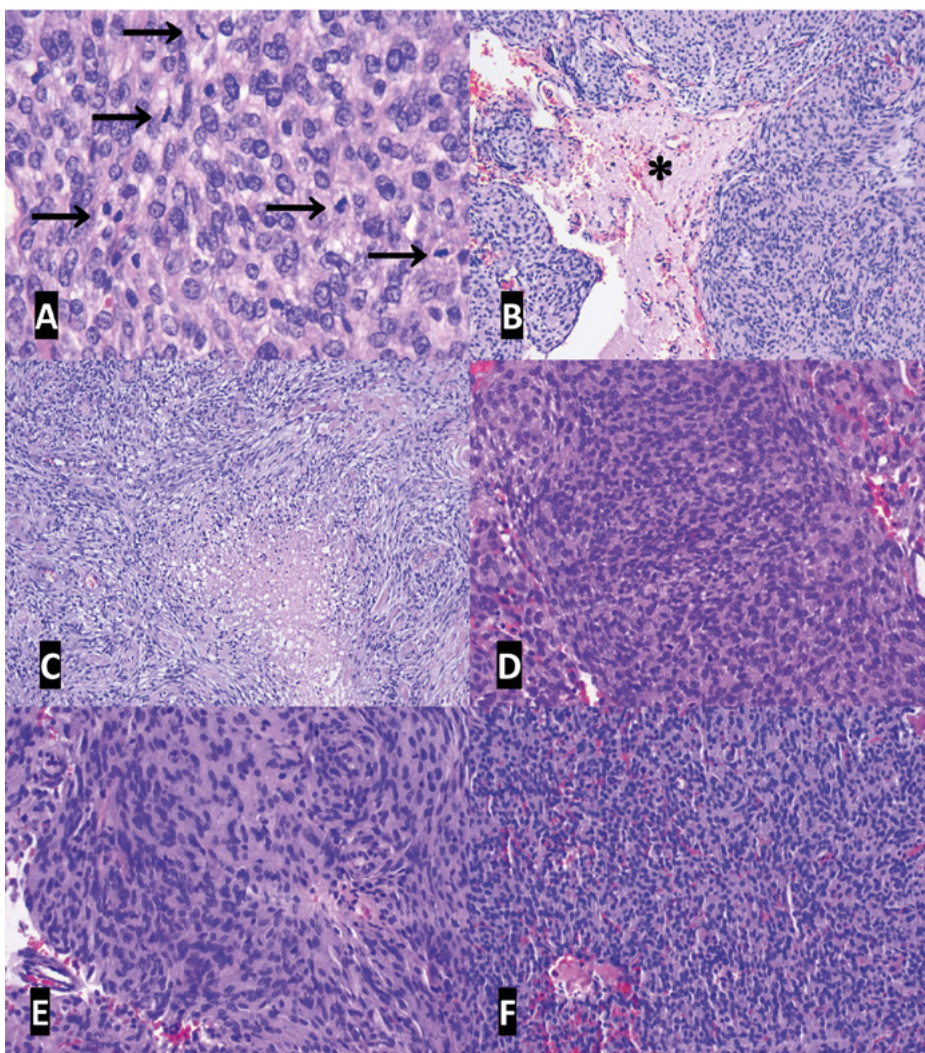
2.2.1 Meningiomy

Meningiomy jsou nejčastější diagnostikované intrakraniální tumory u dospělých pacientů, jež představují přibližně 40 % všech primárních nádorů CNS (Ostrom et al., 2023). Tyto nádory jsou odvozeny z buněk arachnotelu a v naprosté většině případů vznikají v souvislosti s mozkovými plenami (Obr. 1A). Ve vzácných případech se lze s meningiomy setkat i extradurálně, nejčastěji v kostech kalvy (Obr. 1B) a dále v oblasti dutiny nosní, středního ucha anebo v kůži skalpu (Rushing et al., 2009; Velazquez Vega et Rosenberg, 2015). Tyto extradurální léze se

Tab. 1. Morfologické subtypy meningiomů dle WHO CNS 2021

Meningoteliální meningiom
Fibrózní meningiom
Transicionální meningiom
Psammomatózní meningiom
Angiomatózní meningiom
Mikrocystický meningiom
Sekretorický meningiom
Meningiom bohatý na lymfocyty a plazmocyty
Metaplastický meningiom
Rhabdoidní meningiom
Papilární meningiom
Chordoidní meningiom (grade 2)
Světlobuněčný meningiom (grade 2)
Atypický meningiom (grade 2)
Anaplastický meningiom (grade 3)

Obr. 2. Znamky agresivního chování u meningiomů zahrnují A) vysokou mitotickou aktivitu (jako u tohoto anaplastického meningiomu; mitózy označeny šipkami); B) invazi mozkového parenchymu (mozkový parenchym označen hvězdičkou); C) přítomnost nekróz; D) malobuněčnou morfologii; E) hypercelularitu a F) ztrátu růstového vzoru



však svou morfologií a biologií nijak neliší od svých konvenčních protějšků.

WHO rozlišuje řadu morfologických subtypů (Tab. 1), které se většinou vyznačují variantní morfologií tumorů důležitou pro

správnou patologickou diagnózu, avšak bez většího klinického významu (Obr. 1C a 1D). Některé subtypy se však chovají agresivněji a je jim přiřazen vyšší grade. Naprostá většina meningiomů odpovídá grade 1. Do grade 2

se řadí světlobuněčný, chordoidní (Obr. 1E a 1F) a atypický meningiom, anaplastický subtyp pak odpovídá grade 3 (Obr. 2A). Grading má prognostický význam a grade 2 tumory se vyznačují vyšším rizikem recidivy, zatímco grade 3 tumory mají jednoznačný maligní charakter, ačkoliv s metastázami se lze vzácně setkat i u grade 1 a 2 nádorů (Soukup, Kasparova, Vajda et Ryska, 2019). Grading meningiomů se odvíjí od 1) morfologického subtypu tumoru; 2) přítomnosti invaze mozkového parenchymu (Obr. 2B); 3) mitotické aktivity, 4) přítomnosti vybraných morfologických charakteristik a 5) přítomnosti vybraných genetických změn (Tab. 2) (WHO, 2021). Jak bylo uvedeno výše, světlobuněčné a chordoidní meningiomy jsou z definice grade 2. Atypický meningiom může mít morfologii jakéhokoli nádorového subtypu (s výjimkou světlobuněčného a chordoidního), avšak navíc je přítomna invaze mozkového parenchymu a/nebo mitotická aktivita 4–19 mitóz v 10 následných HPF, každé 0,16 mm² (nejméně 2,5/mm²) a/nebo alespoň 3 z 5 následujících morfologických změn: nekróza (Obr. 2C), malobuněčná morfologie (Obr. 2D), hypercelularita (Obr. 2E), ztráta normálního růstového vzoru (Obr. 2F) a přítomnost makronukleolů. Anaplastický (grade 3) meningiom se vyznačuje mitotickou aktivitou ≥ 20 mitóz v 10 následných HPF, každé 0,16 mm² (nejméně 12,5/mm²), zjevně maligní morfologií připomínající karcinom, sarkom anebo melanom, mutací v promotoru *hTERT* anebo homozygotní delecí *CDKN2A/B* (WHO, 2021). Posledně uvedené genetické změny jsou časté v nádorech s některými z výše popsaných agresivních charakteristik a WHO klasifikace neposkytuje žádné doporučení, které nádory geneticky testovat. V minulých WHO klasifikacích byl rhabdoidní a papilární meningiomu automaticky přiřazován grade 3. Dostupné studie nicméně neprokázaly samostatný prognostický význam papilární či rhabdoidní morfologie. Ačkoliv se rhabdoidní a papilární meningiomy často vyznačují vysokou mitotickou aktivitou a dalšími výše popsanými agresivními morfologickými charakteristikami, samotná rhabdoidní či papilární morfologie bez přítomnosti jiných rizikových faktorů v současné klasifikaci neopodstatňuje přisouzení vyššího grade.

Tab. 2. Grading meningiomů dle WHO CNS 2021

Grade 2	Grade 3
Invaze mozkového parenchymu anebo	Mitotická aktivita ≥ 20 mitóz v 10 následných HPF, každé 0,16 mm ² (nejméně 12,5/mm ²) anebo
Mitotická aktivita 4–19 mitóz v 10 následných HPF, každé 0,16 mm ² (nejméně 2,5/mm ²) anebo	Maligní morfologie anebo
Chordoidní/světlobuněčný subtyp anebo	Mutace promotoru hTERT anebo
Přítomnost 3 z následujících změn:	Homozygotní delece CDKN2A/B
Nekrózy	
Malobuněčná morfologie	
Hypercelularita	
Ztráta růstového vzoru	
Velké nukleoly v jádrech buněk	

Zkratky: HPF – high power field (zorné pole velkého zvětšení mikroskopu)

Genetické pozadí meningiomů se liší v závislosti na primární lokalizaci tumoru a zahrnuje nejčastěji bialelickou inaktivaci *NF2* nebo alteraci v genech *PI3K*, *KLF4*, *TRAF7*, *SMO*, *AKT1* a *SMARCE1* (Abedalthagafi et al., 2016; Clark et al., 2013; Clark et al., 2016; Daoud et al., 2022; Choudhury et al., 2022; Rutledge et al., 1994; Sievers et al., 2021).

2.2.2 Solitární fibrózní tumor

Všechny SFT mozkových plen jsou charakterizovány fúzí genů *NAB2::STAT6*, jež je zodpovědná za vznik tumoru (Robinson et al., 2013). SFT plen se vyznačují totožným morfologickým spektrem jako SFT v měkkých tkáních či v pleurálních dutinách, kde se lze s tímto tumorem nejčastěji setkat. Jedná se o nádory tvořené uniformními fibroblastickými buňkami, s charakteristickou parožnatou („staghorn“) vaskulaturou (Obr. 4A a 4B). Nádory jsou variabilně buněčné, s různým množstvím kolagenního stromatu. Na jedné straně spektra tak stojí na buňky chudé, kolagenizované nádory, zatímco druhá strana spektra je tvořena vysoce celulárními lézemi s minimem kolagenu a typickými, zejícími cévami, charakteristickými pro tzv. hemangiopericytom (Martin-Broto, Mondaza-Hernandez, Moura, et Hindi, 2021). V dřívějších WHO klasifikacích byla skutečně celulární forma SFT nazývána hemangiopericytom. Tento termín je však v současné diagnostické patologii obsoletní a zavádějící, neboť se jedná o pojem označující morfologický vzhled, s nímž se lze setkat nejen u SFT, ale i u biologicky zcela odlišných nádorů, jako je např. synoviální sarkom (Folpe, 2020). Proto není používání pojmu hemangiopericytom v souvislosti

s SFT doporučeno. Dle WHO klasifikace se SFT přiřazuje grade 1–3, přičemž grading je nezávislým faktorem pro odhad doby přežití bez nádorové progresy a doby specifického přežití (Macagno et al., 2019). Od benigních tumorů grade 1 se SFT grade 2 odlišují vyšší mitotickou aktivitou ($\geq 2,5$ mitózy/1 mm²). Grade 3 SFT jsou charakterizovány zvýšenou mitotickou aktivitou a přítomností nekroz. Tyto nádory mají maligní charakter, mohou recidivovat a také metastazovat mimo CNS, a to i po mnoha letech (Han et al., 2016).

2.2.3 Melanocytární tumory plen

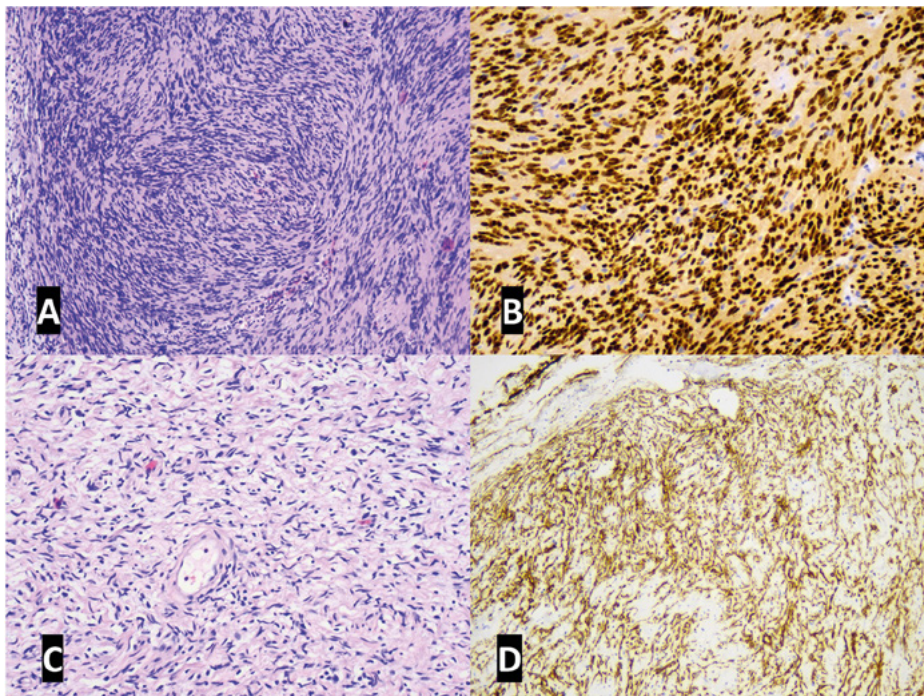
Melanocytární nádory měkkých plen jsou velmi vzácné. Rozlišují se, dle rozsahu postižení, na ohraničené anebo difúzní/multifokální léze (Kusters-Vandeveld et al., 2015; WHO, 2021). Ohraničené léze se nejčastěji vyskytují v oblasti hrudní a krční páteře, v subarachnoidálním prostoru. Je-li tento nádor tvořen melanocyty bez cytologických atypií, mitotické aktivity, nekroz a bez invaze mozkového parenchymu, označujeme jej jako melanocytom. Tyto nádory mohou někdy po odstranění recidivovat, vzácněji může dojít k leptomeningeálnímu rozsevu či maligní progresi. Opakem melanocytomů jsou melanomy, které se vyznačují vysokou mitotickou aktivitou, přítomností nekroz či cytologických atypií. Jedná se o agresivní maligní nádory s metastatickým potenciálem. Na pomezí obou jednotek stojí tzv. melanocytomy středního grade (intermediate-grade melanocytoma), jež mohou vykazovat ojedinělou mitotickou aktivitu či invazi mozkového parenchymu. Difúzní/multifokální tumory rozlišujeme, na podkladě obdobných morfologických

kritérií jako u solitárních lézí, na meningeální melanocytózu anebo meningeální melanomatózu. Melanocytomy a melanomy mening se vyznačují aktivačními mutacemi v genech *GNAQ* a *GNA11*, což jsou alterace, které se vyskytují v uveální melanomech a též v modrých névech, nikoliv však v konvenčních kožních melanomech dospělého věku, jež jsou charakteristické především mutacemi v *BRAF*, *NRAS* či *KIT* a lze je tak využít k odlišení primárních a metastatických melanomů (Olbryt, 2019; van de Nes et al., 2016). Situace je obtížnější u melanocytózy/melanomatózy, jež se vyznačuje častým výskytem mutace v genu *NRAS*. V takovém případě je nezbytná korelace s klinickým nálezem, anamnézou pacienta a pomoci by mohlo i stanovení metylačního profilu tumoru a identifikace UV signatur – změn DNA typických pro poškození UV zářením, jež se vyskytují často v primárních kožních tumorech (Griewank et al., 2018).

2.2.4 Schwannomy a neurofibromy

Schwannomy a neurofibromy jsou nejčastějšími tumory ze skupiny nádorů kraniálních a para-spinálních nervů, histologicky mají totožný vzhled jak v centrálním, tak v periferním nervovém systému. Jedná se o časté tumory, jež představují přibližně 8 % všech primárních nádorů CNS (Ostrom et al., 2023). Schwannomy (Obr. 3A a 3B) jsou tvořeny populací nádorových Schwannových buněk a ve většině případů se vyznačují mutací v genu *NF2*, jenž kóduje protein merlin (Agnihotri et al., 2016). Tyto nádory jsou benigní, pouze velmi vzácně může docházet k jejich maligní transformaci, obvykle do tzv. epiteloidního maligního tumoru z pochev periferního nervu (MPNST) (McMenamin et Fletcher, 2001), jenž se od konvenčního MPNST výrazně odlišuje jednak morfologií, a dále častou ztrátou genu *SMARCB1* (Jo et Fletcher, 2015) a zachovalou trimetylační histonu 3 na pozici K27 (H3K27me3) (Cleven et al., 2016; Schaefer, Fletcher et Hornick, 2016). Neurofibromy jsou tumory tvořené směsnou populací fibroblastů a nádorových Schwannových buněk (Li, Chen et Le, 2020). Sporadické neurofibromy i tumory vznikající v rámci neurofibromatózy prvního typu se

Obr. 3. Mezi nádory kranidiálních a paraspinálních nervů patří A) schwannom, tvořený populací vřetenitých Schwannových buněk; B) nádorové Schwannovy buňky jsou silně pozitivní v imunohistochemickém průkazu transkripčního faktoru SOX10, zde vizualizovaném peroxidázovou reakcí (hnědá barva) v jádrech nádorových buněk; C) neurofibromy jsou naopak tvořeny směsicí nádorových Schwannových buněk a tenkých fibroblastů; D) fibroblasty neurofibromu jsou pozitivní v markeru CD34 a jejich přítomnost v tumoru vytváří typický „fingerprint pattern“ (immunohistochemie CD34 s peroxidázou)



vyznačují mutacemi v genu *NF1*, kódujícím neurofibromin. Neurofibromy (Obr. 3C a 3D) se mohou v průběhu času transformovat do konvenčního MPNST (Miettinen et al., 2017), k čemuž ve srovnání se sporadickými případy dochází častěji u pacientů s neurofibromatózou prvního typu. Ačkoliv je maligní transformace neurofibromu vzácný fenomén, dochází k ní relativně častěji nežli u schwannomů. Samostatnou jednotku představuje maligní melanotický nádor z pochvy periferního nervu, dříve známý jako psamomatózní melanotický schwannom. Jedná se o velmi vzácný tumor s paraspinální predilekcí, duální schwanniánskou a melanocytární diferenciací a charakteristickou mutací v genu *PRKAR1A* (Alexiev, Chou et Jennings, 2018; Wang et al., 2015). Tento nádor často recidivuje a může i metastazovat (Torres-Mora et al., 2014).

2.2.5 Spinální hemangioblastomy v oblasti míšních kořenů

Hemangioblastomy jsou benigní nádory, často s cystickou komponentou, jež se mohou vyskytovat sporadicky, nebo v asociaci se syndromem von Hippel-Lindau (Jankovic,

Vuong, Splavski, Rotim, & Arnautovic, 2023; Lonser et al., 2003). V obou případech se nádory vyznačují ztrátou genu *VHL* a následnou aktivací hypoxické intracelulární signalizace v nádorových buňkách (Mehrian-Shai et al., 2016). Za anatomicky extra-axiální nádory lze považovat spinální hemangioblastomy v oblasti míšních kořenů (ale nikoliv v mozku či v mozečku). Nádory mohou morfologicky připomínat světlobuněčný renální karcinom, jehož metastázu je nezbytné, především u syndromických případů, vyloučit např. imunohistochemickým markerem renálních karcinomů PAX8. Po morfologické stránce obvykle nečiní diagnóza hemangioblastomu obtíže – jedná se o bohatě vaskularizované nádory tvořené cytologicky blandními buňkami s objemnější světlou, vakuolizovanou cytoplazmou (Obr. 4C).

2.2.6 Cauda equina neuroendokrinní tumory (CENETy)

CENETy jsou vzácné nádory neznámé histogeneze, jenž se vyskytují výhradně v oblasti cauda equina a lumbální míchy/míšního konu (Obr. 4D). V dřívějších klasifikacích byly nazývány paragangliomy cauda

equina, tyto tumory se však od paragangliomů periferního nervového systému biologicky i geneticky zcela odlišují a vykazují též výrazné odlišnosti od NETů známých z viscerálních orgánů (Schweizer et al., 2020; Soukup et al., 2022). Z těchto důvodů je nezbytné považovat tyto nádory za svébytnou, místně specifickou jednotku. CENETy jsou benigní, lokálně agresivní chování je vzácné a ještě vzácnější, ačkoliv v literatuře popsány, je rozsev v CNS (Schweizer et al., 2020).

3.1 Sekundární nádory mozkových plen

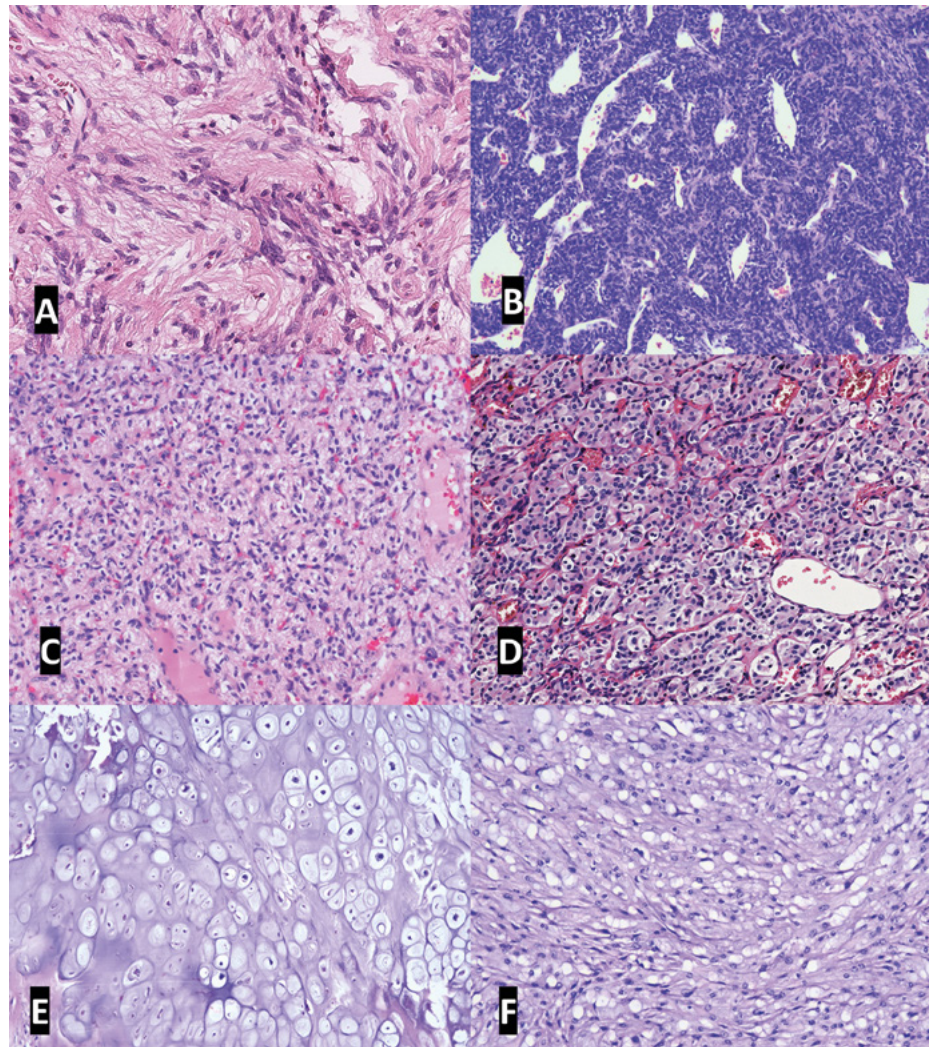
Mezi sekundární nádory mozkových plen patří metastatické karcinomy, melanomy a sarkomy, jež mohou vytvářet solitární či vícečetná metastatická ložiska anebo difúzně postihují mozkové pleny – v takovém případě hovoříme o karcinomatóze, sarkomatóze či melanomatóze mening. Ve většině případů se s nimi setkáváme u pacientů se známým primárním nádorovým onemocněním, vzácněji se však může jednat o prvotní manifestaci nádorového procesu. K odlišení jednotlivých metastatických nádorů a k určení případného primárního origa u karcinomů je nezbytná histologická verifikace, obvykle provázená doplňujícím imunohistochemickým vyšetřením, případně vyšetřením genetickým. U části pacientů lze identifikovat nádorové buňky v cerebrospinálním moku, množství takto získaného materiálu však většinou limituje přesnou typizaci. Se sekundárním meningeálním postižením se můžeme setkat též u lymfoproliferativních onemocnění. Často se jedná o high grade non-Hodgkinské lymfomy či akutní lymfoblastickou leukemii (WHO, 2021). K potvrzení lymfomatózy mening je nejvhodnějším nástrojem průtokové cytometrické vyšetření cerebrospinálního moku, neboť umožňuje přesnou typizaci patologických lymfoidních buněk, a to i v relativně malém množství. Další skupinou sekundárních nádorů mozkových plen jsou nádory kostí lebky, jež mohou sekundárně do plen prorůst. Ve většině případů je primární kostní původ zjevný ze zobrazovacího vyšetření. Nejčastěji se jedná o nádory kostí baze lebky, jež zahrnují chondrosarkom a chordom (Kremenevski et al., 2020). Chondrosarkom (Obr. 4E) je nádor s chrupavčitou diferenci-

ací a častými mutacemi v genu *IDH1* anebo *IDH2* (Pansuriya et al., 2011). Grading chondrosarkomu (grade 1–3) zohledňuje morfologické charakteristiky, jako je buněčnost, cytologické atypie či mitotická aktivita a se stoupajícím grade roste riziko metastatického chování (Eefting et al., 2009). Chordomy (Obr. 4F) vznikají obvykle v oblasti klivu z reziduálních struktur embryonální chorda dorsalis. Vždy se jedná o maligní, lokálně agresivní tumory s metastatickým potenciálem. Z diagnostického hlediska je nezbytné zmínit chondroidní chordom a špatně diferencovaný chordom (Ulici et Hart, 2022). Chondroidní chordom se vyznačuje tvorbou extracelulární chrupavčité matrix a z těchto důvodů může být snadno zaměněn za chondrosarkom, což je významná diagnostická chyba, neboť oba tumory se vyznačují odlišným biologickým chováním a též mohou být odlišně léčeny (Cha et Suh, 2019; Kremenevski et al., 2020). Rozlišení obou jednotek je snadné s pomocí imunohistochemie, neboť se chondroidní chordom vyznačuje oproti chondrosarkomu imunohistochemickou pozitivitou cytokeratinů a T-brachyury (Oakley, Fuhrer et Seethala, 2008). Špatně diferencovaný chordom je velmi vzácný, vysoce agresivní nádor dětského věku charakterizovaný ztrátou genu *SMARCB1* (Rekhi et al., 2021). Poslední kategorií sekundárních nádorů mozkové pleny jsou metastázy nádorů, obvykle karcinomů, do preexistujícího meningiomu. Nečastějším takto metastazujícím karcinomem (cca 50 %) jsou nádory prsu u žen, druhým nejčastějším (cca 30 %) je pak karcinom plic (Joe et al., 2023). Vzácněji se lze setkat i s karcinomy z jiné primární lokalizace či např. s melanomem. V naprosté většině případů morfologický nálezu a imunohistochemické vyšetření umožňují spolehlivou diagnostiku obou patologických procesů.

4.1 Pseudotumory mozkových plen

Na závěr je třeba zmínit existenci pseudotumorů, které mohou primární či sekundární nádory meningitovat. Patří mezi ně zejména zánětlivý pseudotumor, kalcifikující pseudotumor neuraxis a meningioangiomas. Zánětlivý pseudotumor (IPT, též plasmocytární granulom) není spe-

Obr. 4. Další vzácné extra-axiální nádory zahrnují A) Solitární fibrózní tumor s typickou parožnatou vaskulaturou; B) Je-li tato vaskulatura výrazná a formuje anastomozující kanály, nabývá tumor morfologického charakteru „hemangiopericytomu“; C) Hemangioblastomy se vyznačují bohatou vaskularizací a světlou cytoplasmou; D) Neuroendokrinní tumory cauda equina byly dříve nazývány paragangliomy cauda equina pro jejich morfologickou podobnost a neuroendokrinní fenotyp, ačkoliv se skutečnými paragangliomy nemají nic společného; E) Chondrosarkomy a F) chordomy baze lební jsou maligní kostní nádory a jejich prvotní odlišení od primárních meningeálních procesů je obvykle možné již na podkladě radiologického nálezu



cifickou nozologickou jednotkou, nýbrž heterogenní skupinou lézí vyznačující se denzním lymfoplazmocelulárním infiltrátem ve sklerotické kolagenním stromatu. Někdy může být provázen meningotelální hyperplazií; v těchto případech může být odlišení od meningiomu (subtypu bohatého na lymfocyty a plasmocyty) obtížné (Hausler et al., 2003). Kalcifikující pseudotumor neuraxis (CAPNON) je kalcifikovaná ohraničená afekce tvořená amorfním bazofilním materiálem s podílem chondromyxoidní matrix a periferním lemem vřetenitých buněk připomínajících arachnotel. Může být zaměněna za meningiom, chondrosarkom či dokonce osteosarkom (Soukup et al.,

2022). Meningioangiomas představuje proliferaci drobných krevních cév a vřetenitých elementů charakteru fibroblastů a meningotelálních buněk postihujících měkké pleny a povrchovou část mozkové kůry. Kromě solitárních sporadických případů se vyskytují i multifokální afekce vznikající v rámci neurofibromatózy 2. Meningioangiomas je nutno odlišit zejména od meningiomu s invazí do mozkové kůry (grade 2) (Tomkinson et Lu, 2018).

5.1 Závěr

Extra-axiální nádory CNS představují heterogenní skupinu lézí s různorodými charakteristikami. Jejich diagnóza a klasifikace vyža-

dují pečlivě morfológické a genetické vyšetření. WHO klasifikace poskytuje rámec pro jejich kategorizaci a grading. Nejčastějšími primárními extra-axiálními nádory jsou meningiomy, vyhážející z arachnotelu. Mezi vzácnější nádory se vztahem k mozkovým plenám lze zařadit solitární fibrózní tumor

a melanocytární tumor plen. Mezi nádory kraniaálních a paraspinálních nervů dominují schwannomy a neurofibromy. Vzácnějšími patologickými jednotkami jsou spinální hemangioblastomy a CENETy. Znalost jednotlivých extra-axiálních tumorů je klíčová pro poskytnutí optimální péče pacientům.

Vznik tohoto textu byl podpořen projektem *BBMRI-CZ LM2023033*; projektem *BBMRI-CZ: Síť biobank – univerzální platforma k výzkumu etiopatogeneze chorob*, reg. č.: *EF16_013/0001674*; programem *Cooperatio*, vědní oblast *DIAG Univerzity Karlovy v Praze* a programem *MO1012 Ministerstva obrany České republiky*.

LITERATURA

1. Abedalthagafi M, Bi WL, Aizer, et al. Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. *Neuro Oncol.* 2016;18(5):649-655. doi:10.1093/neuonc/nov316.
2. Agnihotri S, Jalali S, Wilson MR, et al. The genomic landscape of schwannoma. *Nat Genet.* 2016;48(11):1339-1348. doi:10.1038/ng.3688.
3. Alexiev BA, Chou PM, Jennings LJ. Pathology of Melanotic Schwannoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(12):1517-1523. doi:10.5858/arpa.2017-0162-RA.
4. Antonescu CR, Owosho AA, Zhang L, et al. Sarcomas With CIC-rearrangements Are a Distinct Pathologic Entity With Aggressive Outcome: A Clinicopathologic and Molecular Study of 115 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(7):941-949. doi:10.1097/PAS.0000000000000846.
5. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science.* 2013;339(6123):1077-1080. doi:10.1126/science.1233009.
6. Clark VE, Harmanci AS, Bai H, et al. Recurrent somatic mutations in POLR2A define a distinct subset of meningiomas. *Nat Genet.* 2016;48(10):1253-1259. doi:10.1038/ng.3651.
7. Cleven AH, Sanna GA, Briare-de Bruijn I, et al. Loss of H3K27 tri-methylation is a diagnostic marker for malignant peripheral nerve sheath tumors and an indicator for an inferior survival. *Mod Pathol.* 2016;29(6):582-590. doi:10.1038/modpathol.2016.45.
8. Daoud EV, Zhu K, Mickey B, et al. Epigenetic and genomic profiling of chordoid meningioma: implications for clinical management. *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10(1):56. doi:10.1186/s40478-022-01362-3
9. Eefting D, Schrage YM, Geirnaert MJ, et al. Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumors. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(1):50-57. doi:10.1097/PAS.0b013e31817ec2b.
10. Folpe AL. "Hey! Whatever happened to hemangiopericytoma and fibrosarcoma?" An update on selected conceptual advances in soft tissue pathology which have occurred over the past 50 years. *Hum Pathol.* 2020;95:113-136. doi:10.1016/j.humpath.2019.10.001.
11. Griewank KG, Koelsche C, van de Nes JAP, et al. Integrated Genomic Classification of Melanocytic Tumors of the Central Nervous System Using Mutation Analysis, Copy Number Alterations, and DNA Methylation Profiling. *Clin Cancer Res.* 2018;24(18):4494-4504. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0763.
12. Han N, Kim H, Min SK, et al. Meningeal Solitary Fibrous Tumors with Delayed Extracranial Metastasis. *J Pathol Transl Med.* 2016;50(2):113-121. doi:10.4132/jptm.2015.10.30.
13. Hausler M, Schaade L, Ramaekers VT, et al. Inflammatory pseudotumors of the central nervous system: report of 3 cases and a literature review. *Hum Pathol.* 2003;34(3):253-262. doi:10.1053/hupa.2003.35.
14. Cha YJ, Suh YL. Chordomas: Histopathological Study in View of Anatomical Location. *J Korean Med Sci.* 2019;34(13):e107. doi:10.3346/jkms.2019.34.e107.
15. Choudhury A, Magill ST, Eaton CD, et al. Meningioma DNA methylation groups identify biological drivers and therapeutic vulnerabilities. *Nat Genet.* 2022;54(5):649-659.

- doi:10.1038/s41588-022-01061-8.
16. Jankovic D, Vuong K, Splavski B, et al. Supratentorial Hemangioblastoma in Adults: A Systematic Review and Comparison of Infratentorial and Spinal Cord Locations. *World Neurosurg.* 2023;173:48-62. doi:10.1016/j.wneu.2023.02.071.
17. Jo VY, Fletcher CD. Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor: clinicopathologic analysis of 63 cases. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(5):673-682. doi:10.1097/PAS.0000000000000379.
18. Joe WH, Lee CY, Kim CH, et al. Breast Cancer to Meningioma: A Rare Case of Tumor-to-Tumor Metastasis. *Brain Tumor Res Treat.* 2023;11(1):73-78. doi:10.14791/btrt.2022.0042.
19. Kremenevski N, Schlaffer SM, Coras R, et al. Skull Base Chordomas and Chondrosarcomas. *Neuroendocrinology.* 2020;110(9-10):836-847. doi:10.1159/000509386.
20. Kusters-Vandeveld HV, Kusters B, van Engen-van Grunsven AC, et al. Primary melanocytic tumors of the central nervous system: a review with focus on molecular aspects. *Brain Pathol.* 2015;25(2):209-226. doi:10.1111/bpa.12241.
21. Lee JC, Villanueva-Meyer JE, Ferris SP, et al. Primary intracranial sarcomas with DICER1 mutation often contain prominent eosinophilic cytoplasmic globules and can occur in the setting of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol.* 2019;137(3):521-525. doi:10.1007/s00401-019-01960-x.
22. Li S, Chen Z, Le LQ. New insights into the neurofibroma tumor cells of origin. *Neurooncol Adv.* 2020;2(Suppl. 1):i13-i22. doi:10.1093/onoaj/vdz044.
23. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003;361(9374):2059-2067. doi:10.1016/S0140-6736(03)13643-4.
24. Macagno N, Vogels R, Appay R, et al. Cradling of meningeal solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas: analysis of the prognostic value of the Marseille Grading System in a cohort of 132 patients. *Brain Pathol.* 2019;29(1):18-27. doi:10.1111/bpa.12613.
25. Martin-Broto J, Mondaza-Hernandez JL, Moura DS, Hindi N. A Comprehensive Review on Solitary Fibrous Tumor: New Insights for New Horizons. *Cancers (Basel).* 2021;13(12). doi:10.3390/cancers13122913.
26. McMenamin ME, Fletcher CD. Expanding the spectrum of malignant change in schwannomas: epithelioid malignant change, epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor, and epithelioid angiosarcoma: a study of 17 cases. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(1):13-25. doi:10.1097/00000478-200101000-00002.
27. Mehrian-Shai R, Yalon M, Moshe I, et al. Identification of genomic aberrations in hemangioblastoma by droplet digital PCR and SNP microarray highlights novel candidate genes and pathways for pathogenesis. *BMC Genomics.* 2016;17:56. doi:10.1186/s12864-016-2370-6.
28. Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview. *Hum Pathol.* 2017;67:1-10. doi:10.1016/j.humpath.2017.05.010.
29. Oakley GJ, Fuhrer K, Seethala RR. Brachyury, SOX-9, and podoplanin, new markers in the skull base chordoma vs chondrosarcoma differential: a tissue microarray-based comparative analysis. *Mod Pathol.* 2008;21(12):1461-1469. doi:10.1038/modpathol.2008.144.
30. Olbryt M. Molecular background of skin melanoma development and progression: therapeutic implications. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(2):129-138. doi:10.5114/ada.2019.84590.
31. Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020. *Neuro Oncol.* 2023;25(Supplement_4):iv1-iv99. doi:10.1093/neuonc/noad149.
32. Pansuriya TC, van Eijk R, Adamo P, et al. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat Genet.* 2011;43(12):1256-1261. doi:10.1038/ng.1004.
33. Rekhi B, Michal M, Ergen FB, et al. Poorly differentiated chordoma showing loss of SMARCB1/INI1: Clinicopathological and radiological spectrum of nine cases, including uncommon features of a relatively under-recognized entity. *Ann Diagn Pathol.* 2021;55:151809. doi:10.1016/j.anndiagpath.2021.151809.
34. Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet.* 2013;45(2):180-185. doi:10.1038/ng.2509.
35. Rushing EJ, Bouffard JP, McCall S, et al. Primary extracranial meningiomas: an analysis of 146 cases. *Head Neck Pathol.* 2009;3(2):116-130. doi:10.1007/s12105-009-0118-1.
36. Rutledge MH, Sarrazin J, Rangaratnam S, et al. Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas. *Nat Genet.* 1994;6(2):180-184. doi:10.1038/ng0294-180.
37. Shively SB, Edwards NA, MacDonald TJ, et al. Developmentally Arrested Basket/Stellate Cells in Postnatal Human Brain as Potential Tumor Cells of Origin for Cerebellar Hemangioblastoma in von Hippel-Lindau Patients. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2022;81(11):885-899. doi:10.1093/jnen/nlnc073.
38. Schaefer IM, Fletcher CD, Hornick JL. Loss of H3K27 trimethylation distinguishes malignant peripheral nerve sheath tumors from histologic mimics. *Mod Pathol.* 2016;29(1):4-13. doi:10.1038/modpathol.2015.134.
39. Schweizer L, Thierfelder F, Thomas C, et al. Molecular characterization of CNS paragangliomas identifies cauda equina paragangliomas as a distinct tumor entity. *Acta Neuropathol.* 2020;140(6):893-906. doi:10.1007/s00401-020-02218-7.
40. Sievers P, Sill M, Blume C, et al. Clear cell meningiomas are defined by a highly distinct DNA methylation profile and mutations in SMARCB1. *Acta Neuropathol.* 2021;141(2):281-290. doi:10.1007/s00401-020-02247-2.
41. Sloan EA, Chiang J, Villanueva-Meyer JE, et al. Intracranial mesenchymal tumor with FET-CREB fusion-A unifying diagnosis for the spectrum of intracranial myxoid mesenchymal tumors and angiomatoid fibrous histiocytoma-like neoplasms. *Brain Pathol.* 2021;31(4):e12918. doi:10.1111/bpa.12918.
42. Soukup J, Kasparova P, Vajda M, Ryska A. Adrenal metastasis of anaplastic meningioma: report of a rare case. *Folia Neuropathol.* 2019;57(4):366-372. doi:10.5114/fn.2019.91195.
43. Soukup J, Kohout A, Vosmikova H, et al. Calcifying pseu-

- doneoplasm of neuroaxis (CAPNON): a comprehensive immunohistochemical and morphological characterization of five cases. *Virchows Arch.* 2022;480(2):415-423. doi:10.1007/s00428-021-03177-4.
44. Soukup J, Manethova M, Kohout A, et al. Cauda equina neuroendocrine tumors show biological features distinct from other paragangliomas and visceral neuroendocrine tumors. *Virchows Arch.* 2022. doi:10.1007/s00428-022-03441-1.
45. Tomkinson C, Lu JQ. Meningioangiomas: A review of the variable manifestations and complex pathophysiology. *J Neural Sci.* 2018;392:130-136. doi:10.1016/j.jns.2018.07.018.
46. Torres-Mora J, Dry S, Li X, et al. Malignant melanotic schwannian tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling study of 40 cases, with a proposal for the reclassification of „melanotic schwannoma“. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(1):94-105. doi:10.1097/PAS.0b013e3182a0a150.
47. Ulici V, Hart J. Chordoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2022;46(3):386-395. doi:10.5858/arpa.2020-0258-RA.
48. van de Nes J, Gessi M, Sucker A, et al. Targeted next generation sequencing reveals unique mutation profile of primary melanocytic tumors of the central nervous system. *J Neurooncol.* 2016;127(3):435-444. doi:10.1007/s11060-015-2052-2.
49. Velazquez Vega JE, Rosenberg AE. Microcystic meningioma of the calvarium: a series of 9 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(4):505-511. doi:10.1097/PAS.0000000000000347.
50. Vortmeyer AO, Tran MG, Zeng W, et al. Evolution of VHL tumorigenesis in nerve root tissue. *J Pathol.* 2006;210(3):374-382. doi:10.1002/path.2062.
51. Wang L, Zehir A, Sadowska J, et al. Consistent copy number changes and recurrent PRKAR1A mutations distinguish Melanotic Schwannomas from Melanomas: SNP-array and next generation sequencing analysis. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015;54(8):463-471. doi:10.1002/gcc.22254.
52. WHO. (2021). World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. (5th ed.). Lyon: International Agency for Research on Cancer.