

Pacientka s upgradujícím gangliogliomem

Marek Šlachta¹, Ondřej Kalita¹, Dominik Hraboš², Lumír Hrabálek¹, Martin Doležel³, Jiří Drábek⁴,
Miroslav Vaverka¹

¹Neurochirurgická klinika, LF UP a FN Olomouc

²Ústav molekulární a klinické patologie, LF UP a FN Olomouc

³Onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc

⁴Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci

Gangliogliom je vzácným primárním nádorem mozku. Predilekčně se vyskytuje supratentoriálně, v temporálním laloku (> 70 %). Nejčastějším klinickým projevem jsou farmakorezistentní epileptické záchvaty. Jeho vzácná, anaplastická, forma je definována histologickými známkami anaplazie v gliální složce nádoru. Pacientka s gangliogliomem WHO grade 1 podstoupila na našem pracovišti několik operačních výkonů pro postupnou progresi základního onemocnění. Z histologických vyšetření je patrný vývoj nádoru a jeho zvrát v anaplastickou formu (WHO grade 3), jehož chování odpovídalo glioblastomu IDH wild-type. Současné molekulárně-genetické profilování nádorů mozku je základem pro lepší predikci biologického a klinického chování nádoru a potažmo stanovení strategie jejich sledování a léčby.

Klíčová slova: gangliogliom, anaplastický gangliogliom, upgrading nádoru, glioblastom, IDH wild-type.

Patient with upgrading ganglioglioma

Ganglioglioma is a rare primary brain tumor. It is commonly located supratentorially, in the temporal lobe (>70%). The main clinical manifestation is a drug-resistant epileptic seizures. A rare, anaplastic, form is considered based on histological anaplastic signs of the glial component. Our patient with WHO grade 1 ganglioglioma underwent several surgeries for the gradual neoplasm progression. The histological examination shows the tumor development and its gradual up-grading into an anaplastic form (WHO grade 3), of which biology corresponded with the IDH wild-type glioblastoma. Current molecular-genetic tumor profiling is underpinnings for predilection of the biologic and clinic behavior and also for the assessment of follow-up and treatment strategy.

Key words: ganglioglioma, anaplastic ganglioglioma, tumor upgrading, glioblastoma, IDH wild-type.

Úvod

Gangliogliom se řadí, dle aktuální klasifikace WHO z roku 2021, mezi primární glioneuronální a neuronální nádory s incidencí 0,3–0,6 % všech mozkových nádorů. Jedná se o velmi pomalu rostoucí, většinou dobře diferencovaný tumor (WHO grade 1) (1). Mikroskopicky se sestává z dysplastických neuronálních (ganglio-) a neoplastických gliálních buněk (gliom), nejčastěji astrocytů (1, 2, 3). Nejčastěji se vyskytuje u dětí a mladých dospělých (3). Ve velmi vzácných případech se

vyskytuje agresivně se chovající druh, tzv. anaplastický gangliogliom. Zanello et al. ve své retrospektivní analýze 222 gangliogliomů uvádí, že byl anaplastický gangliogliom diagnostikován u 18 pacientů (13 dospělých a 5 dětí), tj. 8 % všech gangliogliomů (4). Tento údaj je nejvyšší ve srovnání s dalšími pracemi. Luyken ve své retrospektivní analýze 184 gangliogliomů zachytil pouze 2 primární anaplastické formy a další 3 v rámci progresu při 2letém sledování, tj. 1–3 % všech gangliogliomů (5). Pro gangliogliomy jsou typické histologické anaplastické

znaky v gliální složce, které zahrnují vysokou mitotickou aktivitu, nekrózu a mikrovaskulární proliferaci, a to jak prvotním histologickým nálezem, tak při recidivách nádoru (1).

Gangliogliom se může vyskytovat kdekoliv v nervovém systému. Typická je však supratentoriální lokalizace, především v temporálním laloku (> 70 %). Nejčastějším prvotním klinickým projevem jsou farmakorezistentní epileptické záchvaty (1, 2).

Zlatým standardem současné terapie je maximální bezpečná chirurgická resekce s ná-

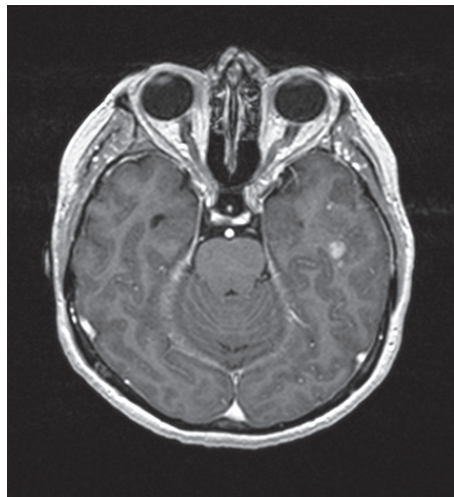
slednou dispenzarizací pacientů. Vzhledem k poměrně příznivé celkové době přežití, která dosahuje u lézí lokalizovaných v temporálním laloku s možností radikální resekce (= gross total resekce (GTR)) až s 97% intervalem 7,5 let bez recidivy, je role bezprostřední radioterapie (RT) sporná (2). Vzhledem ke svým nežádoucím účinkům a dlouhé době přežití se RT doporučuje spíše zvážit při recidivě nádoru.

Popis případu

Pacientka byla ve svých 57 letech, v roce 2015, vyšetřována cestou ambulantní neurologie po primozáchytu epiparoxysmu. Ten se projevil jako krátkodobé, sekundárně generalizované, tonicko-klonické křeče, šířící se z obličeje. Vědomí bylo alterováno pouze krátkodobě. Pacientka byla dosud bez výrazných komorbidit. Léčila se s hypertenzí a tyreopatií. V roce 1987 podstoupila adnexetomii a ovariectomii pro karcinom. Dále byla dispenzarizována od roku 1996 po exstirpaci objemného meningeomu frontálně vpravo z kraniotomie. Poslední MRI kontrola 10/2013 byla negativní. V rodinné anamnéze se nevyskytla žádná zátěž nádorovým onemocněním.

Vstupní nativní CT mozku neprokázalo intrakraniálně abnormitu, vyjma již zmíněných, pooperačních změn frontálně vpravo po předchozí kraniotomii. EEG neprokázalo u pacientky specifickou epileptiformní aktivitu ani ložisko. Následně bylo provedeno MRI mozku s kontrastní látkou, kde byl popsán temporálně vlevo nepravidelný, postkontrastně se nehomogenně sytící útvar velikosti 30 × 20 × 18 mm (Obr. 1). S tímto nálezem bylo

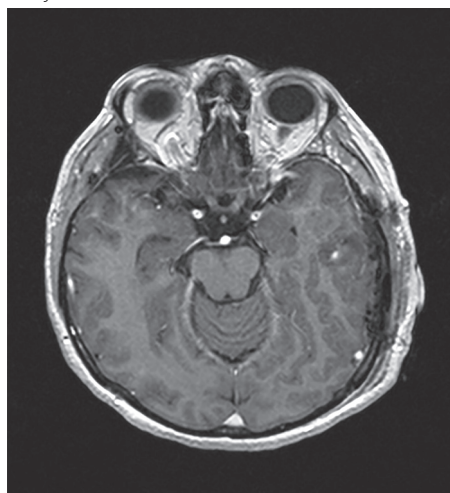
Obr. 1. T1W + kontrast: ložisko T l. sin. o vel.: 30 × 20 × 18 mm, zdroj: archiv FNOL



konzultováno naše pracoviště a pacientka byla posléze indikována k exstirpaci tumoru.

Do jednoho měsíce od MRI pacientka podstoupila operační resekci tumoru (5/2015). Na časné pooperační kontrole nález subtotální resekce (STR) (Obr. 2). Histologicky nález uzavřen jako gangliogliom Grade 1 dle WHO, bez známek buněčných atypií. Histologický výsledek potvrdilo i druhé čtení na jiném univerzitním pracovišti. Standardní cytogenetické vyšetření (FISH) však prokázaly změny, které se vyskytují u gliomů s horší prognózou. Nádorové buňky vykazovaly delecí p53 a RB1, aneusomii chromozomu 10 a zvýšené počty kopií v genech EGFR a BCR, které svědčí pro nádor vysokého gradu. Nebyla naopak prokázána

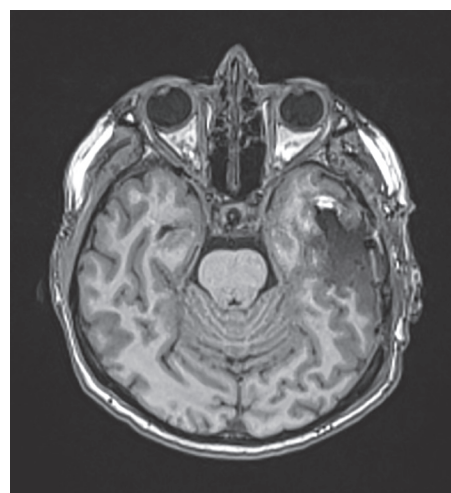
Obr. 2. T1W + kontrast: reziduum rostrálně T l. sin., zdroj: archiv FNOL



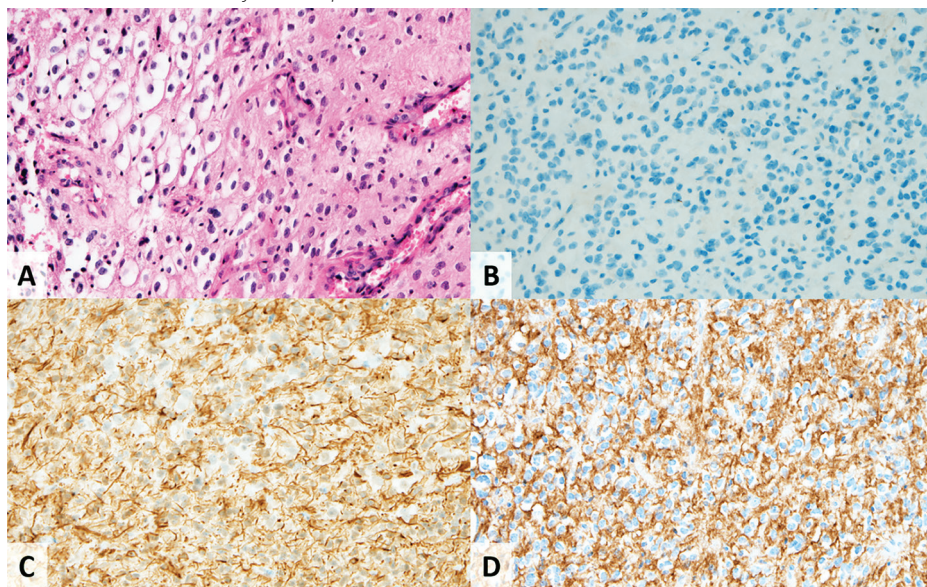
mutace IDH1/2 (imunohistochemické i NGS vyšetření), V600 genu BRAF a ani metylace promotoru MGMT.

Pacientka dále docházela na pravidelné klinické i MRI kontroly. Po celou dobu byla bez neurologického deficitu či epiparoxysmů. Opakované MRI potvrdily stacionární pooperační, nehomogenně se sytící, reziduum v levém temporálním laloku. Po dohodě s pacientkou bylo dohodnuto dokončení exstirpace rezidua v 5/2017. Tumor byl peroperačně ALA-negativní. Na časné pooperační MRI kontrole byl nález GTR. Histologicky nález opět popsán jako gangliogliom WHO grade 1, avšak již s fokálně intermediární diferenciací (Obr. 3, 4).

Obr. 3. T1W + kontrast: GTR resekce T l. sin., zdroj: archiv FNOL



Obr. 4. Gangliogliom, WHO grade 1. Nádor tvoří převážně uniformní populace buněk s perinukleárním projasněním, elementy jsou uspořádány kolem husté sítě tenkostěnných cév (A). V imunohistochemickém vyšetření prokazujeme negativitu pro IDH1 (p.R132H) svědčící pro wild type (B), silnou pozitivitu gliálního markeru GFAP (C) a silnou jadernou pozitivitu EGFR (D). Zvětšení 200×



Pacientka nadále docházela na pravidelné kontroly, kde se prezentovala bez klinických obtíží. Na MRI kontrole v 9/2018 zachyceno nově vzniklé, částečně se post-contrastně sytící, lobulární ložisko ve stěny postresekční dutiny, v temporálním laloku vlevo.

Vzhledem k lokalizaci tumoru a negativnímu neurologickému nálezu byla pacientka indikována k exstirpaci recidivy v režimu awake-surgery. 12/2018 proběhla resekce bez komplikací a s nálezem GTR na časně MRI pooperační kontrole. Histologicky byl opět nález uzavřen jako gangliogliom WHO grade 1.

Na MRI kontrole v 12/2019 se opět objevuje další recidiva postcontrastně se sytících drobných ložisek na mediální stěně resekční dutiny a na spodině T laloku vlevo (Obr. 5).

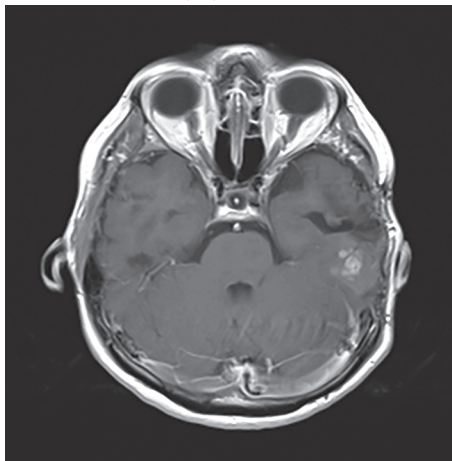
Pacientka opět podstoupila v 2/2020 resekci recidivy nádoru v režimu awake. Histologický nález však již klasifikován jako glioblastom IDH wild-type (Obr. 6).

Následně absolvovala adjuvantně konkomitantní chemo-radioterapii (IMRT $15 \times 2,67$ Gy + temozolomid) a následně i adjuvantní chemoterapii temozolomidem, jehož dávka musela být redukována pro trombocytopenii. Na pravidelných kontrolách byla stále v klinice dobrém stavu, bez známek recidivy na MRI v levém temporálním laloku.

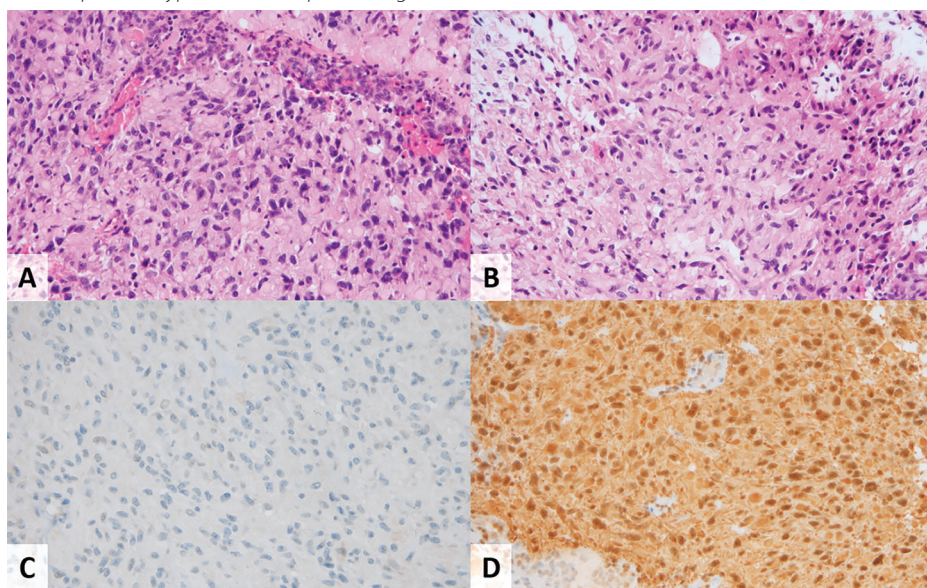
Na MRI kontrole v 6/2022 se však překvapivě objevuje homogenně se sytící ložisko v resekční dutině po exstirpaci meningeomu ve frontálním laloku vpravo (Obr. 7).

V 6/2022 byla provedena exstirpace nádoru. Histologický nález potvrdil glioblastom IDH wild-type. Cytogenetické vyšetření (FISH)

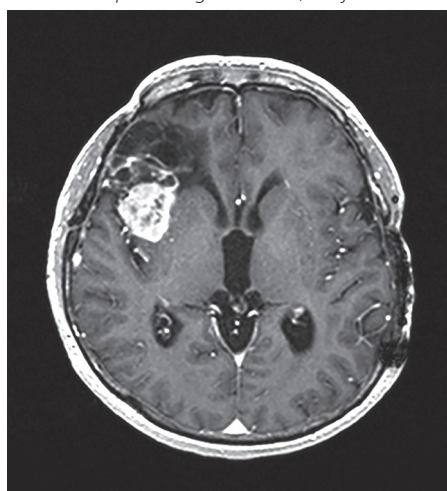
Obr. 5. T1W + kontrast: recidiva tumoru při okraji pooperační pseudocysty T l. sin., zdroj: archiv FNOL



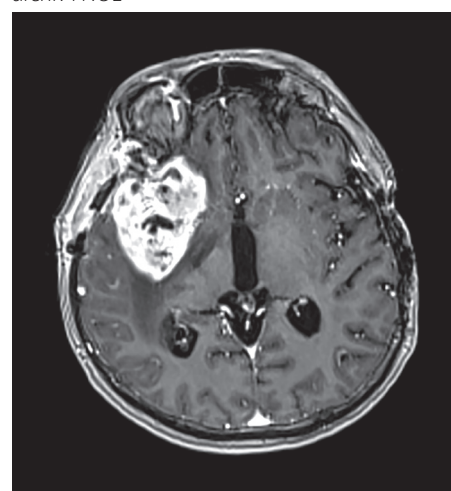
Obr. 6. Glioblastom, IDH-wild type, WHO grade 4. Nádor tvoří vysoce pleomorfni populace buněk s četnými atypiami (A, B). V imunohistochemickém vyšetření prokazujeme negativitu pro IDH1 (p.R132H) svědčící pro wild type (C) a silnou pozitivitu gliálního markeru GFAP (D). Zvětšení 200x



Obr. 7. T1W + kontrast: nově zachycené ložisko při resekční dutině po meningiomu F l. dx., zdroj: archiv FNOL



Obr. 8. Rapidní progresse ložiska F l. dx., zdroj: archiv FNOL



poukázalo jistou podobnost s již dříve diagnostikovaným gangliogliomem nacházejícím se kontralaterálně. Vyšetření konkrétně odhalilo: delecí 9p21.3, delecí 1p36.3, delecí genu p53, amplifikaci genu EGFR, delecí chromozomu 10.

Pacientka podstoupila opětovně izolovanou chemoterapii (temozolomid), která musela být přerušena pro trombocytopenii po 4. cyklu.

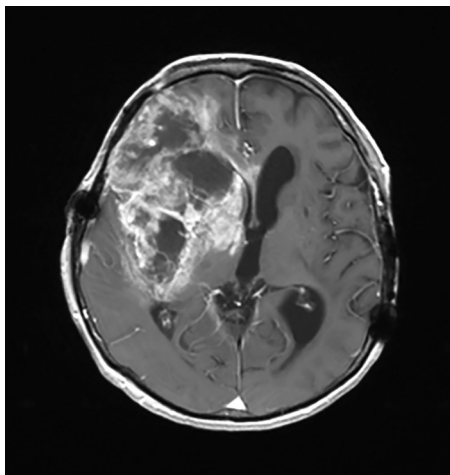
Na kontrolním MRI z 10/2022 byla prokázána objemná recidiva tumoru frontotemporálně vpravo, obrůstající střední mozkovou tepnu a insulární oblast (Obr. 8). Naopak původní post-resekční dutina temporálně vlevo byla bez nálezu recidivy, rezidua tumoru.

Klinicky byla pacientka stále plně kontaktní, spolupracující, bez alterace mnestic-

kých funkcí, bez fatické poruchy, bez paréz, bez epiparoxysmů. Na základě této progresse onemocnění již není indikováno chirurgické řešení. Poslední MRI kontrola v 2/2023 ukázala rapidní progresi nádoru (Obr. 9).

Diskuze

Třebaže gangliogliomy jsou typické pro pacienty do 3. decenia, je potřeba na ně myslet i v diferenciální diagnostice pacientů starších. Pacientka byla během života postupně postižena třemi druhy nádorů: karcinomem adnex, meningiomem a gangliogliomem. Poslední nádor léčený na našem pracovišti vykázal postupnou evoluci od gangliogliomu s fokální, intermediální dediferenciací až ke glioblastomu IDH wild-type. Nádory vyka-

Obr. 9. *Rapidní progres tumoru, zdroj: archiv FNOL*

zovaly podobný cytogenetický profil (delece v lokusu genu p53 a amplifikace genu EGFR). Typickým znakem gangliogliomu je přítomnost BRAF mutace, popř. BRAF fúzní gen, ten je však přítomen pouze u 39 % klasifikovaných nádorů (4, 6). V případě chybění BRAF mutace či fúzního genu se buněčná mitotická aktivita aktivizuje pomocí MAPK dráhy (6).

LITERATURA

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology* [Internet]. 2021;23(8):1231-1251. Available from: doi:10.1093/neuonc/noab106.
2. Greenberg M. Ependymal, Choroid Plexus, & Neuronal Tumors and Other Gliomas In: Greenberg M, Handbook of Neurosurgery ed. New York: Thieme; 2019:662-663.
3. Rogojan L, Olinici CD. Ganglioglioma with glioblastoma component. *Rom J Morphol Embryol*. 2008;49(3):403-406. PMID: 18758648.
4. Pujadas E, Chen L, Rodriguez FJ. Pathologic and molecular aspects of anaplasia in circumscribed gliomas and glioneuronal tumors. *Brain Tumor Pathology* [Internet]. 2019;36(2):40-51.

Ve srovnání s ostatními kazuistikami i v našem případě bylo prokázáno postižení genu p53. V našem případě šlo o deleci lokusu genu p53 v gliální komponentě nádoru, která je spojená s maligní transformací gangliogliomu (6). Delece genu RB1 byla zachycena pouze v prvotní cytogenetickém vyšetření.

Nezodpovězenou otázkou však zůstává poměrně rychlá evoluce kontralaterálního ložiska glioblastomu ve stěně dutiny po resekci meningeomu před mnoha lety. Na MRI zcela chybí kontinuum s předchozím nádorem. Protože jsou zde přítomny obdobné cytogenetické znaky, lze spekulovat o hematogenní cestě šíření nádorových buněk, čemuž by odpovídal i růst uvedeného nádoru v místě s postiženou hematoencefalickou bariérou.

Závěr

Gangliogliomy jsou vzácné primární, benigní nádory mozku. Raritně a výlučně je malignizací postižena gliální složka nádoru,

která vykazuje hned od počátku znaky atypie. Jsou popsány typické cytogenetické znaky pro standardní gangliogliomy, ale biomarkery pro její atypickou formu chybí (6). Anaplastický gangliogliom je vzácnou entitou, jejíž klasifikace se opírá především o histologii. Nové studie, které se věnují retrospektivnímu cytogenetickému profilování těchto nádorů, ukazují, že ve světle molekulárně-genetických vyšetření dochází k oprávněné změně klasifikace drtivé většiny těchto nádorů (7). Od anaplastického gangliogliomu s IDH wild-type profilem můžeme očekávat stejné biologické chování nádoru jako glioblastomu IDH wild-type (dle WHO 2021), proto by se tento nádor nyní klasifikoval jako glioblastom (7). Svou roli může rovněž sehrát i postižení genu p53, jehož přítomnost je obvykle známkou horší prognózy. K plnému porozumění chování tohoto vzácného nádoru bude potřeba celosvětově většího vzorku zdokumentovaných pacientů a jejich cytogenetického profilu.

Available from: doi:10.1007/s10014-019-00336-z.

5. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, et al. Supratentorial gangliogliomas: histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. *Cancer*. 2004;101(1):146-155. doi: 10.1002/cncr.20332. PMID: 15222000.
6. Lang FF, Epstein FJ, Ransohoff J, et al. Central Nervous System Gangliogliomas. Part 2: Clinical Outcome. *J Neurosurg*. 1993;79:867-873.
7. Reinhardt A, Pfister K, Schrimpf D, et al. Anaplastic ganglioglioma – A diagnosis comprising several distinct tumour types. *Neuropathology and Applied Neurobiology* [Internet]. 2022;48(7). Available from: doi:10.1111/nan.12847.
8. Pekmezci M, Javier E, Meyer V, et al. The genetic landscape of ganglioglioma. *Acta Neuropathologica Communications* [Internet]. 2018;6(1). Available from: doi:10.1186/s40478-018-0551-z.
9. Naydenov E, Tzekov C, Minkin K, et al. Malignant progression of an anaplastic ganglioglioma into a glioblastoma multiforme-report on two cases and review of the literature. *Khirurgiia (Sofia)*. 2009;(2-3):69-74. Bulgarian. PMID: 20506796.
10. Hayashi Y, Iwato M, Hasegawa M, et al. Malignant transformation of a gangliocytoma/ganglioglioma into a glioblastoma multiforme: a molecular genetic analysis. Case report. *J Neurosurg*. 2001;95(1):138-142. doi: 10.3171/jns.2001.95.1.0138. PMID: 11453385.