High-grade gangliogliom jako sekundární glioneurální nádor mozku u mladého dospělého

Renata Emmerová[1], Jana Luxemburgová[2], Tomáš Jirásek[3], Gabriela Šimonová[4], Josef Zámečník[5]
[1]Komplexní onkologické centrum, KN Liberec a.s., Liberec
[2]Oddělení radiodiagnostiky, Nemocnice Jablonec nad Nisou, Jablonec nad Nisou
[3]Oddělení patologie, centrum PATOS, KN Liberec a.s., Liberec
[4]Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie, Nemocnice Na Homolce, Praha
[5]Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, FN Motol, Praha

Gangliogliom patří do skupiny vzácných smíšených glioneurálních nádorů, které vykazují diferenciaci jak gliových buněk, tak neuronů (zralých ale dysmorfních). Podle některých teorií vznikají z prekurzorových kmenových buněk, kdy gliové elementy mohou maligně transformovat. Typicky se jedná o low grade gliom obsahující zřetelné gangliocytární elementy. Makroskopicky je nádor lokalizován obvykle povrchově a často expanduje do kortexu, obsahuje solidní i cystickou porci, kalcifikace, zřídka hemoragie a nekrózy. Mikroskopicky se jedná o směs dysplastických neuronálních buněk a gliálních elementů, nejčastěji astrocytů, které tvoří proliferující buňky tohoto tumoru. Biologické chování gangliogliomu je většinou méně agresivní než u „čistých" gliových tumorů. Velmi vzácně gangliogliom progreduje do high grade gliálního tumoru vlivem dodatečných genetických alterací. Agresivní formy připomínají morfologicky maligní gliomy, ale imunohistochemicky je průkazná i neuronální diferenciace nádorových buněk. Gangliogliom v zobrazení magnetickou rezonancí je kortikálně uložená léze s dvěma typickými obrazy. Onkologická léčba anaplastického gangliogliomu není standardizována. Pro klinickou praxi jsou v literatuře dostupné pouze limitované informace o účinnosti onkologické terapie.

Klíčová slova: gangliogliom, glioneurální nádor, patologický nález, zobrazení magnetickou rezonancí (MR), onkologická terapie.

High-grade ganglioglioma as the secondary glioneural brain tumor in a young adult

Ganglioglioma belongs to the group of rare mixed glioneural tumors, that grow from glial cells and neurons (mature but dysmorfic). According to some theories they arise from precursor stem cells, where glial cells can be malignantly transformed. Typically ganglioglioma is a low grade glioma containing distinct gangliocytic elements. Macroscopically the tumor is localized on the surface of the brain and often expands to the cortex; it contains both solid and cystic portions, calcifications, rarely hemorrhage and necrosis. Microscopically ganglioglioma consists of a mixture of dysplastic neuronal cells and glial cells, most commonly astrocytes, which forms the proliferative pool of neoplastic tumor cells. The biological behaviour of ganglioglioma is generally less aggressive compared to the „pure" glial tumors. Rarely ganglioglioma progresses to the high grade glial tumor due to the additional genetic alterations. Aggressive forms resemble morphologically malignant gliomas, but immunohistochemically also significant neuronal differentiation of tumor cells is present. Ganglioglioma is the cortical lesion with two typical images in MR imaging. The oncological treatment of anaplastic ganglioglioma has no standard. Only limited informations about the effectiveness of the oncological therapy are available in the literature for clinicians.

Key words: ganglioglioma, glioneural tumor, pathological finding, MR imaging, oncological therapy.

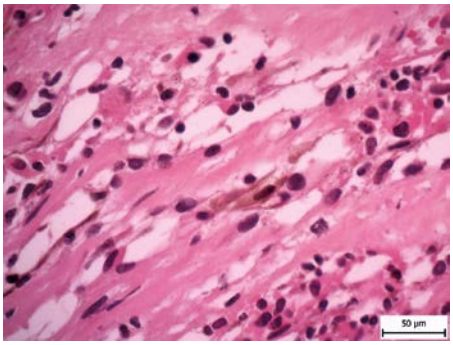
Úvod

Gangliogliom (GG) tvoří u dospělých 1,3 % všech primárních mozkových nádorů. Incidence gangliogliomů u dětí se pohybuje mezi 0,4–7,6 % (1, 2). GG může být lokalizován v celém CNS včetně míchy, typická lokalizace je ale v temporálním laloku; epileptické záchvaty jsou nejčastějším klinickým příznakem jeho přítomnosti (3, 4). Dle recentních studií je druhou nejfrekventněji

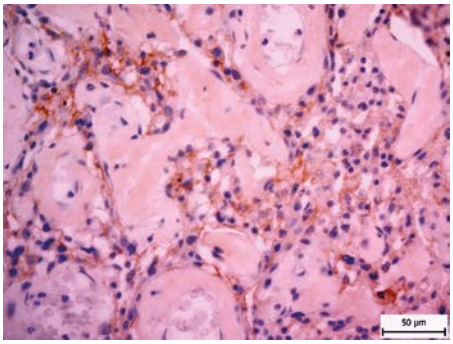
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Renata Emmerová, Renata.Emmerova@seznam.cz
Komplexní onkologické centrum, KN Liberec a.s., Husova 10, 460 63 Liberec

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(1): 38–41
Článek přijat redakcí: 10. 1. 2018
Článek přijat k publikaci: 25. 1. 2018

Obr. 1. *Melanotický meningeom s ložisky hnědé pigmentace, melaninem v nádorových buňkách. H&E*



Obr. 2. *Imunohistochemická detekce epitelového membránového antigenu (EMA) v buňkách meningeomu*



postiženou lokalitou frontální a parietální lalok (5). Infratentoriální GG se objevují nejčastěji u pacientů mladších 30 let (1, 2, 5). Kompletní neurochirurgické odstranění tumoru, pokud je možné, je jediná kurativní metoda (2, 6). Po kompletní chirurgické resekci žije dále kolem 80 % pacientů bez epileptických záchvatů, většina z nich přežívá i po 5 letech bez recidivy GG (7). Po inkompletní resekci low-grade GG bývá indikována radioterapie (8, 9, 10), upřednostňována je radiochirurgie (11).

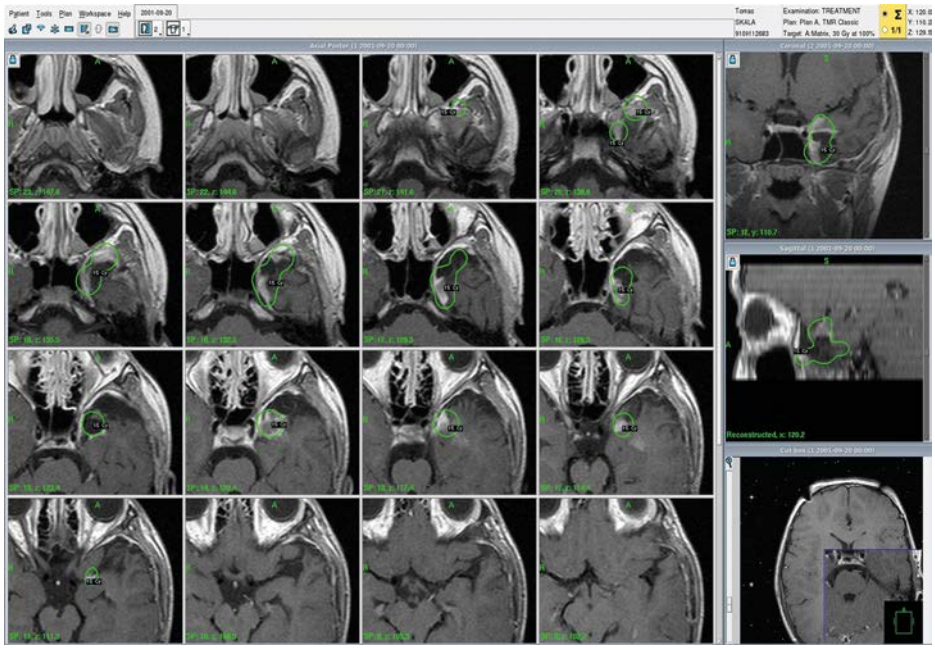
Gangliogliom v zobrazení magnetickou rezonancí (MR) typicky představuje kortikálně uloženou lézi s absencí perifokálního edému, s dvěma charakteristickými obrazy – částečně cystická masa se solidním sytícím se uzlem v T1W sekvencích MR s kontrastní látkou, nebo solidní relativně dobře ohraničený tumor. V některých případech se objevuje fokální kortikální dysplazie v blízkosti nádoru, výjimečně se GG prezentuje jako difuzní infiltrující špatně ohraničený tumor (7).

Kazuistika

Na podzim 2016 byl na naše pracoviště odeslán mladý muž ročník 1991 k zajištění navazující onkologické léčby po proběhlých neurochirurgických operacích. V jeho rodinné anamnéze je uváděn nádor ledviny u pradědečka, plicní nádor u tety, oba rodiče a bratr jsou zdrávi, samotný pacient je bez jiných komorbidit, v chronické medikaci užívá pouze antiepileptika. Při klinickém vyšetření subjektivně dominuje špatný vízus vlevo, až triplopie, prostorové vidění je neporušeno, dále je přítomna nápadnější zapomnětlivost a obtíže při vybavování si některých slov. Objektivně je pacient lehce bradypsychický, bez poruchy řečové exprese a percepce, bez známek lateralizace. Dle oftalmologického vyšetření je přítomna horní pravostranná kvadrantanopsie.

Onkologická anamnéza pacienta začíná v roce 2001, kdy byl jako desetiletý chlapec neradikálně operován pro mozkový tumor tem-

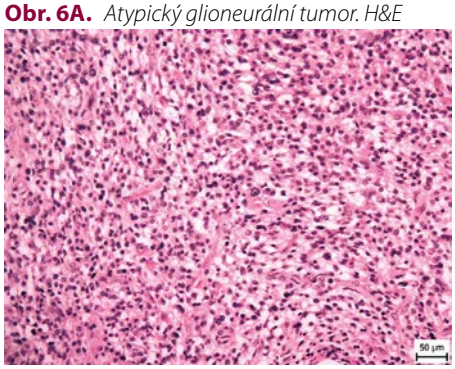
Obr. 3. *15 Gy na 50% referenční isodose*



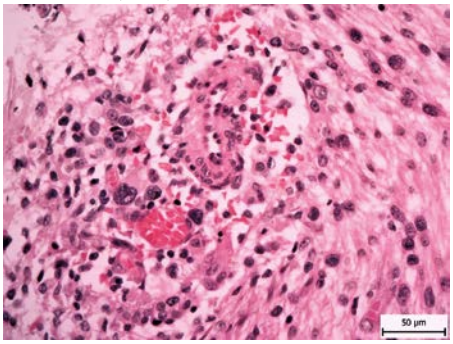
Obr. 4. *GG – dobře ohraničený, pomalu rostoucí neuroepiteliální TU, cysticko-solidního vzhledu, bez perilezionálního edému, v T2W čase – převážně hypersignální léze, s hyposignálním okrskem – Ca^{++}*

Obr. 5. *GG – v T1W čase po aplikaci kontrastní látky heterogenní typ sycení léze bublinovitého vzhledu*

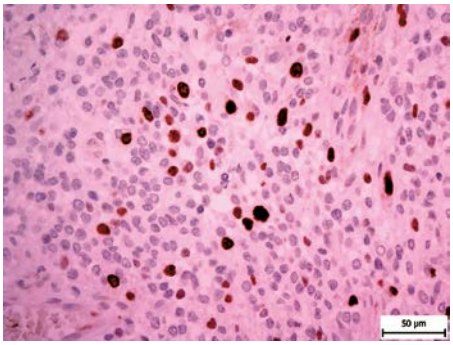
Obr. 6A. *Atypický glioneurální tumor. H&E*



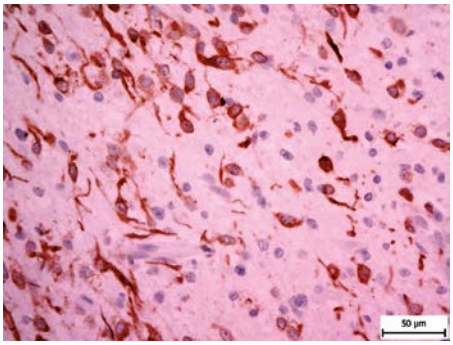
Obr. 6B. *Atypický glioneurální tumor. H&E*



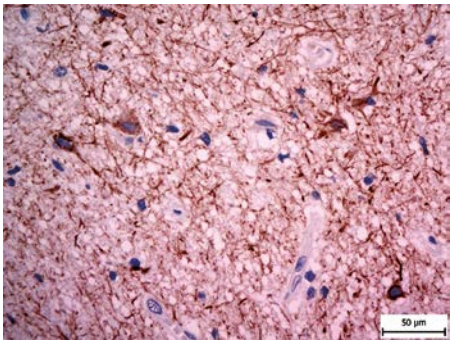
Obr. 7. *Imunohistochemická detekce proliferačního znaku Ki-67 v buňkách atypického glioneurálního tumoru*



Obr. 8. *Imunohistochemická detekce MAP2 v některých buňkách atypického glioneurálního tumoru*



Obr. 9. *Imunohistochemická detekce neurofilament v některých buňkách atypického glioneurálního tumoru*

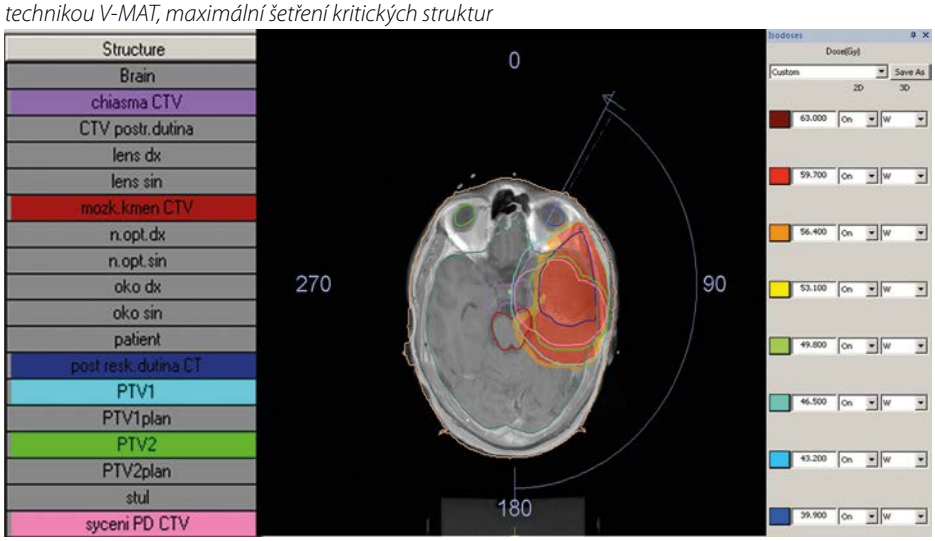


porálně vlevo, nejprve na neurochirurgickém (NCH) oddělení nemocnice Liberec, následně tentýž měsíc reoperován na NCH oddělení FN Motol Praha. Histologicky byl tento nádor verifikován jako melanotický meningiom grade 2 (obrázky 1, 2).

V IX/2001 bylo radiochirurgicky ošetřeno Leksellovým gama nožem (LGN) reziduum meningiomu. Bylo aplikováno 15 Gy jednorázově na 50% referenční isodosu, D max 30 Gy (obrázek 3).

V II/2015 se objevuje při kontrolním MR vyšetření laločnatě se sytící léze v amygdale za pooperačním defektem, bez edému, s kompresí hippokampu (obrázky 4, 5). V IV/2015 podstupuje pacient ve FN Motol neurochirurgickou

Obr. 10. *Frakcionované ozáření postresekční dutiny s bezpečnostním lemem ve dvou cílových objemech technikou V-MAT, maximální šetření kritických struktur*



resekci tumoru temporálně vlevo s histologickou verifikací gangliogliomu, grade I. Už v prvním vyšetření ale byla mírně zvýšená proliferace gliové komponenty nádoru (až 7 % buněk v průkazu Ki-67).

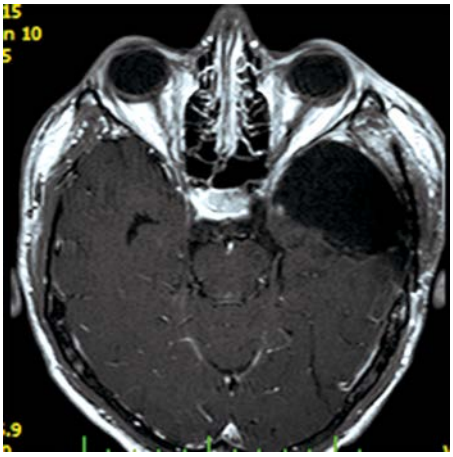
Za dalších 13 měsíců v V/2016 je pacient neradikálně operován ve FN Motol pro opětnou recidivu při bazi postresekční dutiny temporálně vlevo.

Histopatologicky se jedná o recidivu glioneurálního nádoru se zřetelnou maligní progresí (obrázky 6A, 6B). Dominovaly oblasti středně velkých buněk až epiteloidního vzhledu, gangliocytoidní morfologie. V drobných oblastech měl nález charakter konvenčního astrocytomu, přítomen je vysoký stupeň atypií a mitózy, nádor však nevykazuje přítomnost nekróz, Ki-67 dosahuje místy až 30 % (obrázek 7). Imunohistochemicky byla v nádoru zastižena pozitivita gliových buněk v průkazu gliálního fibrilárního acidického proteinu (GFAP), gangliocytoidní elementy byly pozitivní v průkazu neuron-specifického nukleárního proteinu (NeuN), s mikrotubuly asociovaného proteinu 2 (MAP2- obrázek 8) a neurofilament (obrázek 9). Molekulárně patologickým vyšetřením nebyla prokázána mutace genů IDH1 a IDH2; byla ale prokázána mutace genu BRAF V600E – tato mutace bývá typicky přítomna u low grade nádorů, byla však literárně popsána ojediněle i u vysokostupňových gliomů. Histologicky byl recidivující nádor hodnocen jako anaplastický gliom s glioneurálními rysy, WHO grade III.

Před zahájením onkologické léčby byla ve FN Motol provedena v VIII/2016 makroskopicky

Obr. 11. *T2W – pól levého T laloku nahrazen po-op. dutinou – pseudocystou, s jemným gliovým lemem postRT změn a se známkami sekundární atrofie levého hippokampu*

Obr. 12. *T1W + kontrast – po aplikaci KL bez známek sycení v oblasti pooperačních změn – bez recidivy TU*



radikální resekce recidivy maligního GG temporálně vlevo z rekraniotomie.

Pacient byl léčen na našem pracovišti zevní fotonovou frakcionovanou radioterapií. Technikou V-MAT, energií svazku 6 MeV byla v 30

ozařovacích frakcích aplikována celková ložisková dávka 60 Gy na postresekční dutinu s bezpečnostním lemem, z toho 12 Gy představovala dosycovací dávka na mediální část postresekční dutiny, kde došlo k recidivě tumoru (obrázek 10). Léčba probíhala konkomitantně s temozolomidem (TMZ) v dávce 75 mg/m^2, bez komplikací v průběhu IX–X/2016, v ambulantním režimu. Za měsíc po skončené chemo-radioterapii byla zahájena monoterapie TMZ v dávce 150–200 mg/m^2, v 28denních intervalech, podáno 6 cyklů do IV/2017, léčbu pacient dobře toleroval. V mezidobí před nasazením monoterapie TMZ pacient prodělal epileptický záchvat typu grand mal bez nutnosti hospitalizace, byla navýšena dávka levetiracetamu. Druhý velký epileptický záchvat se objevil po 4. cyklu monoterapie TMZ na hokejovém zápase. Po akutním ambulantním zaléčení a další úpravě antiepileptické terapie je pacient dále klinicky stabilní, bez záchvatů. V průběhu monoterapie TMZ v III/2017 byla u pacienta provedena MR kontrola bez známek recidivy nádoru (obrázky 11, 12).

Další MR kontrola v VIII/2017 je také bez průkazu recidivy – pól levého temporálního laloku vyplňuje pseudocysta, která je obklopena jemnou gliovou reakcí s podílem postradiační reakce, bez známek hyperperfuze, přítomna atrofie levého hippokampu.

Poslední klinická kontrola pacienta v rámci neuro-onkologické poradny proběhla v X/2017. Pacient je od skončené onkologické léčby bez záchvatů, bez cefaley, orientovaný, bez fatické poruchy, bez lateralizace, schopen kompletní sebeobsluhy, lehčích pohybových aktivit. Má horší vízus, poruchy krátkodobé paměti a vštípivosti.

Diskuze

Léčili jsme pacienta, který byl v dětském věku operován a byl u něho diagnostikován málo obvyklý typ meningiomu – melanotický meningiom (12). Po 14 letech dochází u již mladého muže k recidivě neoplazie v identické lokalizaci – temporálně vlevo a ke vzniku nejspíše sekundárního glio-neurálního nádoru. Opět se jedná o vzácný typ mozkového nádoru, histologicky relativně příznivý gangliogliom, který však během roku recidivuje a tato recidiva vykazuje histomorfologicky obraz agresivního gliomu s patrnou neuronální komponentou (anaplastický GG). K malignizaci GG v anaplastický GG mohly přispět genové alterace v lokalitě, kde primárně vznikl melanotický meningiom a stereotaktická radioterapie LGN aplikovaná v dětském věku mohla indukovat další genové aberace ve tkáni s možnou dysmorfií neuronů.

Zatímco pro benigní GG je radikální neurochirurgická resekce definitivní terapií, u maligních GG (WHO grade III) se biologické chování přibližuje glioblastomu (2, 6). Radikalita resekce a histologický grade jsou významné prognostické faktory (6). U našeho pacienta jsme indikovali po makroradikální resekci anaplastického GG kombinovanou chemo-radioterapii (13), která byla mladým pacientem velice dobře tolerována.

Závěr

Tato kazuistika prezentuje výskyt dvou vzácných mozkových nádorů u mladého muže, melanotického meningiomu a nejspíše sekundárně vzniklého gangliogliomu, který během roku místně recidivoval jako anaplastický gangliogliom. Díky moderním metodám histopatologické diagnostiky a imunohistochemie je schopen patolog rozpoznat i vzácné morfologické jednotky, které pro klinika představují někdy náročnější rozvahu terapeutickou, protože léčba těchto diagnóz není, vzhledem k malému souboru pacientů, jednoznačně standardizována.

Našeho mladého pacienta po proběhlé léčbě dále dispenzarizujeme v rámci neuro-onkologické poradny, součástí které jsou i pravidelná vyšetření MR. Pacient má po léčbě velmi dobrou kvalitu života, pacient i jeho rodina jsou dobře spolupracující.

LITERATURA

1. Koeller KK, Henry JM. From the archives of the AFIP. Superficial gliomas: radiologic-pathologic cerrelation. Armed Forces Institute od Pathology. Radiografics. 2001; 21: 1533–1556.
2. Zentner J, Wolf HK, Ostertun B, et al. Gangliogliomas: clinical, radiological, and histopatological findings in 51 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994; 57: 1497–1502.
3. Silver JM, Rawlings CE, Rossitch E, Jr, et al. Ganglioglioma: a clinical study with long-term follow-up. Surg Neurol. 1991; 35: 261–266.
4. Haddad SF, Moore SA, Menezes AH, et al. Ganglioglioma: 13 years of experience. Neurosurgery. 1992; 31: 171–178.
5. Safavi-Abbasi S, Di Rocco F, Chantra K, et al. Posterior cranial fossa gangliogliomas. Skull Base. 2007; 17: 253–264.
6. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, et al. Supratentorial gangliogliomas: histopathologic grading and tumor reccurence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. Cancer. 2004; 101: 146–155.
7. Osborn's Brain Imaging, Pathology, Anatomy. Anne G. Osborn. Amirsys, Inc., 2013: 522–524.
8. Liauw SL, Byer JE, Yachnis AT, et al. Radiotherapy after subtotally resected or recurrent ganglioglioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 67: 244–247.
9. Ulutin HC, Ongürü O, Pak Y. Postoperative radiotherapy for ganglioglioma; report of three cases and review of the literature. Minim Invasive Neurosurg. 2002; 45: 224–227.
10. Zorlu F, Selek U, Onal C, et al. Postoperative Radiotherapy in cranial ganglioglioma. J Neurooncol. 2006; 77: 321–324.
11. Jye YS, Jeong HK, Young HCH, et al. Treatment and Outcomes for Gangliogliomas: A Single-Center Review of 16 Patients. Brain Tumor Res Treat. 2014; 2(2): 49–55.
12. Lesoin F, Leys D, Pasquier F, et al. Melanotic meningioma. Report of the case and review of the literature. Neurochirurgia(Stuttg).1985; 28(5): 205–207.
13. Tihan T, Gültekin H. Glioneural Neoplasm with Malignant Histological Features: A Study of 36 Cases. 2010; 26(1): 55–67.