

CLINICAL CASES

Clinical case of *de novo* anaplastic ganglioglioma and current status of the problem

*Ya. P. Zinkevich, V. I. Tsybalyuk, A. Ya. Glavatskiy, K. R. Kostyuk, T. A. Malysheva, A. A. Popov, M. N. Shevelev

Department of Functional Neurosurgery, A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery, Kiev, Ukraine

*Corresponding author: fidelioz@ukr.net. Manuscript received September 24, 2013; accepted December 02, 2013

Abstract

The authors report a rare case of *de novo* malignant ganglioglioma (WHO grade III) in a 26-year old female. The patient has complained of periodic feeling fear, anxiety, episodes of impaired consciousness with extremity muscle cramps sometimes followed by urination, as well as flashes before eyes. Computed tomography perfusion and magnetic resonance spectroscopy were carried out for differential diagnosis between different types of tumors. Stereotactic biopsy was performed for histological examination. High surgical risk became a contraindication to gross total resection of the tumor. The patient has received radiation therapy (Trilogy linear accelerator) in a total dose of 60 Gy. The tumor shrank significantly. In 7 months, monitoring MRT did not detect further growth of the tumor. The authors have analyzed the case and reviewed the existing literature data regarding gangliogliomas. Taking into account low prevalence of these tumors (0.4-1% of all brain tumors), especially of their malignant forms (3-10% of gangliogliomas), lack of sufficient data regarding prognostic factors, life expectancy, time of recurrence, lack of accurate indications for different methods of treatment (surgery, radiation, chemotherapy), these tumors still need further research that should also involve supplementary neuroimaging techniques and stereotactic biopsy.

Key words: anaplastic ganglioglioma, stereotactic biopsy, computed tomography perfusion, magnetic resonance spectroscopy.

Клинический случай анапластической ганглиоглиомы *de novo* и современное состояние проблемы

Введение

Ганглиоглиомы как особый тип интракраниальных новообразований впервые описаны в 1926 году. Средние показатели распространенности составляют 0,4-1% всех опухолей головного мозга [1, 2]. Ганглиоглиомы – это опухоли, которые диагностируются преимущественно у детей, но могут встречаться и у взрослых в возрасте до 30 лет, с незначительным преобладанием у мужчин [1, 13]. Частыми клиническими проявлениями ганглиоглиом являются резистентные к лечению эпилептические припадки, поскольку наиболее типичной локализацией этих опухолей является височная доля [12, 13]. Дифференцированная ганглиоглиома типической структуры, согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), является доброкачественной опухолью (I степень злокачественности) с медленным темпом роста. В пяти процентах случаев ганглиоглиомы более агрессивны (III степень злокачественности) и развиваются обычно после лучевой терапии доброкачественных ганглиоглиом [9]. Гистологически эти опухоли представлены композитным пролифератом ганглиозных и глиальных клеток [3, 4]. Соотношение и сочетание этих клеточных элементов варьибельны и индивидуальны в каждом отдельном случае. Анапластическая трансформация свойственна глиальной составляющей, хотя по данным некоторых авторов эти

изменения описаны и в ганглиозном компоненте [3-8, 10]. Гистологически эти опухоли характеризуются как зона с повышенной клеточной плотностью, количество митозов варьирует, иногда отмечаются признаки сосудистой пролиферации и микроанекрозы [11].

Нами исследован клинический случай пациентки 26 лет с анапластической ганглиоглиомой (*de novo*), которая не была связана с предварительным диагнозом типической ганглиоглиомы и лучевой терапией.

Клиническое наблюдение. Пациентка В., 26 лет, обратилась в отделение с жалобами на приступы ощущения страха, тревоги, нарушения сознания с судорогами в конечностях, иногда сопровождающиеся мочеиспусканием, вспышками перед глазами. Впервые симптомы возникли за 2 месяца до обращения. Лечилась у психиатра по месту проживания. Получала гдазепам, сонатакс, атаракс, респерон, миразеп. На момент госпитализации принимала миразеп по 15 мг 2 раза в день и депакин-хроно по 500 мг 2 раза в день. Неврологический статус – без особенностей. При поступлении по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) диагностировано очаговое поражение правой височно-медианно-затылочной области, гипоинтенсивное на T1, гиперинтенсивное в режиме T2 и FLAIR, неправильной формы, без четких контуров, размерами 3,3 x 2,6 x 1,7 см, объемом 8 см³, без

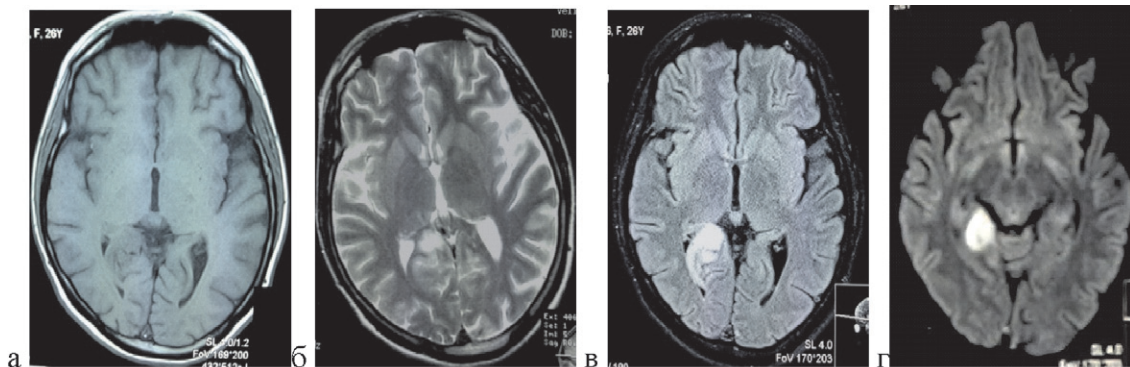


Рис. 1. МРТ до операции, T1 (а), T2 (б), FLAIR (в, г).

накопления контрастного вещества, с перифокальным отеком и компрессией нижнего рога правого бокового желудочка (рис. 1).

Дифференциальный диагноз проводился между первичными глиальными опухолями с разной степенью злокачественности при помощи дополнительных методов нейровизуализации. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии в режиме перфузии выявлен гиподенсивный очаг плотности 17-32 од. Н, не накапливающий контрастное вещество (рис. 2).

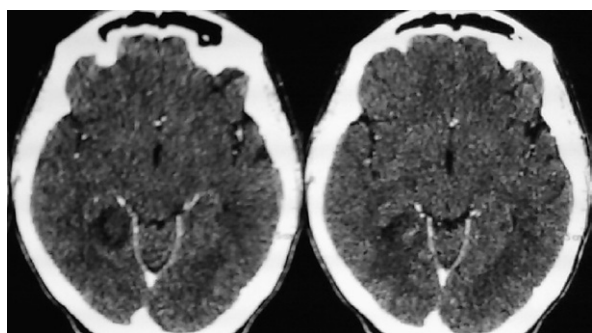


Рис. 2. Компьютерная томография с внутривенным усилением.

Перфузионные карты демонстрируют гипоперфузию, где скорость кровотока (CBF) в очаге составляет 21 мл/100г/мин, контрлатерально – 42 мл/100г/мин, объем кровотока (CBV) равняется 3 мл/100г/мин, контрлатерально – 7 мл/100 г/мин. Медиально и кзади от очагового поражения выявлена зона гиперперфузии, где CBF составляет 69 мл/100 г/мин и 34 мл/100 г/мин – контрлатерально, а CBV равняется 11 мл/100 г/мин и 5 мл/100 г/мин – на противоположной стороне (рис. 3).

Полученные данные позволили предположить анапластическую глиальную опухоль. С целью получения дополнительных диагностических данных проведена МРТ- спектроскопия головного мозга (рис. 4).

При многовоксельной МРТ-спектроскопии (TE 30 мс и TE 135 мс) в очаге определяется повышение концентрации холина и значительное повышение концентрации креатина. При коротком TE (30 мс) определяется обычная концентрация миоинозитола. Совместные пики лактата и липидов в некоторых вокселях являются значительными. Соотношения концентрации основных метаболитов в очаге: (TE 135) Cho/Naa-2.8, Cho/Cr-0,7, Naa/Cr-3.5, Cho/Cho(n)-3.2; (TE 30) Myo/Cr- 0,1. Резуль-

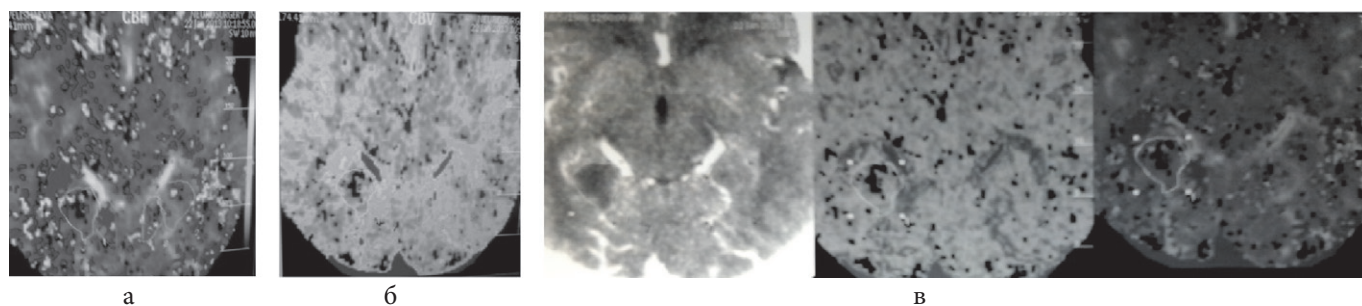


Рис. 3. Перфузионные карты: скорость кровотока CBF (а), объем кровотока CBV (б), CBV и CBF (в).

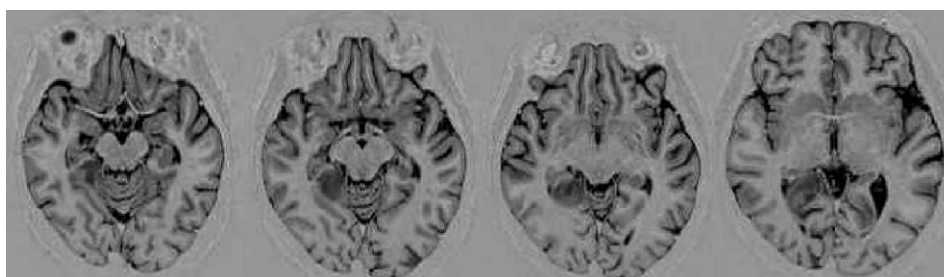
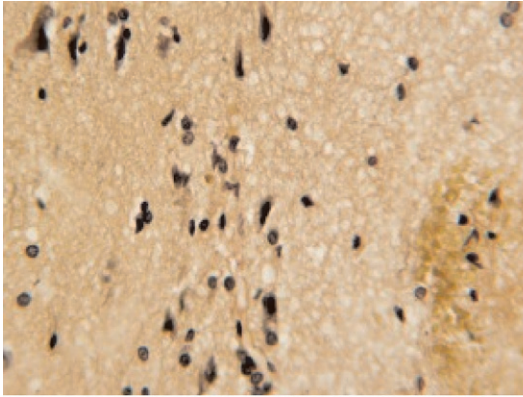
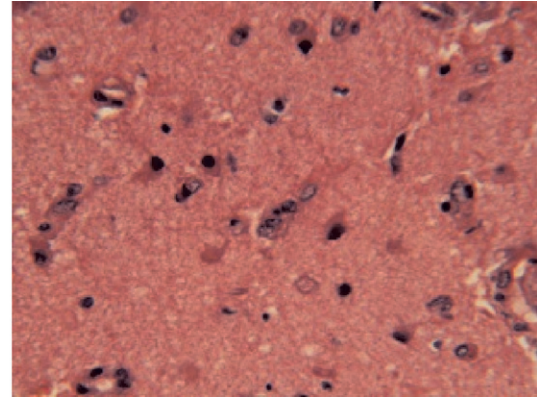


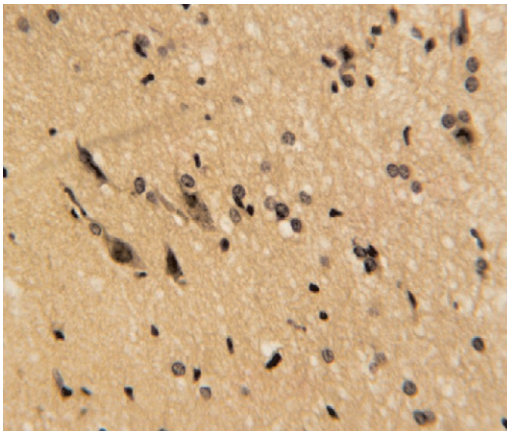
Рис. 4. МРТ – спектроскопия головного мозга.



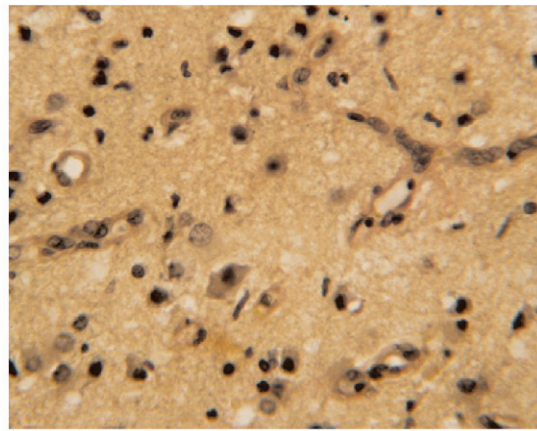
АГГ. Общая гистоархитектоника: бифракционность опухоли: кластерная пролиферация глии (олиго- и астро-) и фокальная пролиферация нейроцитов. Гематоксилин – пикрофуксин. x 250.



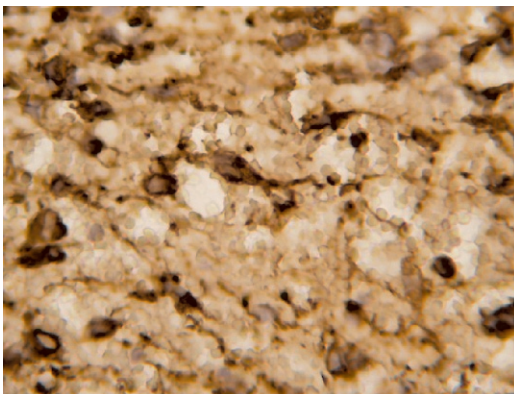
АГГ. Клеточный и ядерный полиморфизм. Ангиопролиферация. Признаки нарушений проницаемости сосудистой стенки. Гематоксилин – эозин. x 400.



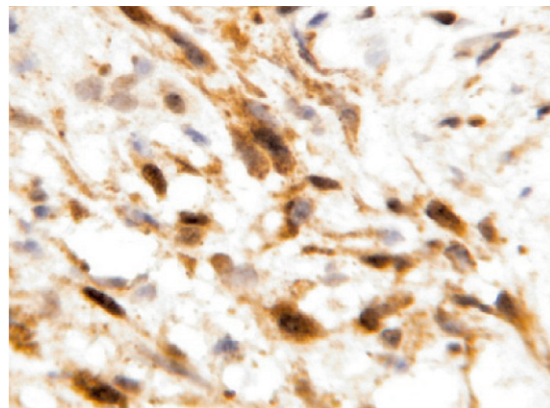
АГГ. Общая гистоархитектоника: бифракционность опухоли: кластерная пролиферация глии (олиго- и астро-) и фокальная пролиферация ганглиоцитов. Гематоксилин – пикрофуксин. x 250.



АГГ. Клеточный и ядерный полиморфизм. Признаки активации эндотелия сосудов. Гематоксилин – пикрофуксин. x 400.



АГГ. Характер распределения ГФКБ в цитоплазме астроцитов. x 800.



АГГ. Характер распределения нейроспецифичной энлазы в ганглиозных клетках. x 800.

Рис. 6. Морфологическая характеристика ганглиogliомы с признаками анаплазии.

таты МРТ-спектроскопии подтвердили предположение об анапластической ганглиоглиоме.

Учитывая данные инструментальных методов обследования, медианную, глубинную локализацию очага, с целью гистологической верификации, для уточнения последующей лечебной тактики была выполнена стереотаксическая биопсия имеющегося очагового поражения (рис. 5).

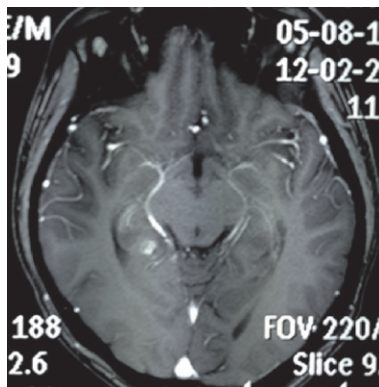


Рис. 5. МРТ с внутривенным усилением после проведения стереотаксической биопсии.

По данным патоморфологического исследования с применением стандартных методик и иммунофенотипирования специфическими маркерами глиальных (ГФКБ) и нейрональных (НСЕ) клеток диагностирована ганглиоглиоме с признаками анаплазии (код МКБ – 9503/3) (III степень злокачественности) (рис. 6).

Послеоперационный период протекал без особенностей. Больной назначен курс лучевой терапии на линейном ускорителе Trilogy, с суммарной дозой облучения 60 Гр, на фоне противоотечной терапии. На рисунке 7 представлена МРТ с внутривенным усилением после проведенной лучевой терапии. На контрольных снимках опухоль значительно уменьшилась в размерах, отсутствует перифокальный отек. Проведено контрольное обследование через 7 месяцев. По данным МРТ продолжения роста опухоли не выявлено – стабилизация процесса (рис 7), общее состояние пациентки по шкале Карновского – 80 баллов.

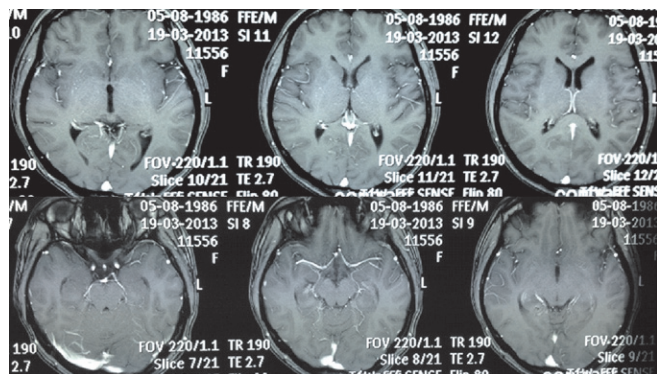


Рис. 7. МРТ с внутривенным усилением после проведения лучевой терапии.

Обсуждение

Нами проведен анализ доступных источников литературы (Medline, Journal of Neurosurgery, Journal of Neurooncology, Acta Neurochirurgica и т.д.). Обращает на себя внимание то, что анапластическая ганглиоглиоме диагностируется достаточно редко [1, 14]. Большая часть публикаций представлена в виде клинических наблюдений [6, 10, 12, 15], сообщения об анализе больших серий являются единичными. [16, 17]. Типическая ганглиоглиоме – редкая доброкачественная опухоль, которая состоит из глиального и нейронального компонентов, имеет благоприятный прогноз (по данным разных авторов, выживаемость в течение 5 лет наблюдается более чем в 93% случаев [16], в течение 7,5 лет – в 98% [1]). По данным Russell и Rubinstein, анапластическая трансформация выявляется в среднем в 10% случаев, по данным Wolf и Muller, – в 3-5% всех случаев ганглиоглиоме. Средний период выживания больных анапластической ганглиоглиоме по данным серии из 58 больных составил 28,5 месяцев (по Kaplan-Meier) [17]. По данным Demarchi, в группе из 31 больного с анапластической ганглиоглиоме, которая не была связана с трансформацией из типической ганглиоглиоме и предварительной лучевой терапией, выживаемость составила от 2 до 61 месяца [15]. Лечебной тактикой для ганглиоглиоме любой степени злокачественности является, по возможности, тотальное удаление [1].

При наличии противопоказаний к тотальному удалению проводится частичное удаление или стереотаксическая биопсия [1].

После тотального или субтотального удаления ганглиоглиоме I-II степени злокачественности адъювантная лучевая и/или химиотерапия не рекомендованы [18]. Показания и время проведения лучевой терапии при анапластической ганглиоглиоме окончательно не определены и остаются дискуссионными; тем не менее, имеются сообщения об ее назначении при гистологически подтвержденном диагнозе [1, 16, 19]. В нашей работе мы использовали перфузионную компьютерную томографию и магнитно-резонансную спектроскопию с целью дифференциальной диагностики, а данные их сопоставления были учтены при определении зоны забор тканей в ходе выполнения стереотаксической биопсии. Подобные сообщения или отсутствуют в литературе, или представлены одиночно [4].

Выводы

Учитывая невысокую частоту распространенности ганглиоглиоме, особенно их злокачественных форм, и, как следствие, отсутствие достаточных данных для определения прогностических факторов относительно продолжительности жизни и времени рецидивов заболевания, отсутствие четких показаний к назначению дополнительных методов лечения, остается актуальной необходимостью дальнейшего исследования данной патологии, в том числе с использованием дополнительных нейровизуализационных методик и стереотаксической биопсии.

References

1. 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.
2. Kalyan-Raman UP, Olivero WC. Ganglioglioma: a correlative clinicopathological and radiological study of ten surgically treated cases with follow-up. *Neurosurgery*. 1987;20(3):428-433.
3. Suzuki H, Otsuki T, Iwasaki Y, et al. Anaplastic ganglioglioma with sarcomatous component: an immunohistochemical study and molecular analysis of p53 tumor suppressor gene. *Neuropathology*. 2002;22(1):40-47.
4. Kawataki T, Sato E, Sato T, et al. Anaplastic ganglioglioma with malignant features in both neuronal and glial components-case report. *Neurol Med Chir. (Tokyo)*. 2010;50(3):228-231.
5. Bevilacqua G, Sarnelli R. Ganglioglioma of the spinal cord. A case with a long survival. *Acta Neuropathol*. 1979;48(3):239-242.
6. Nakajima M, Kidooka M, Nakasu S. Anaplastic ganglioglioma with dissemination to the spinal cord: a case report. *Surg Neurol*. 1998;49(4):445-448.
7. Tarnaris A, O'Brien C, Redfern RM. Ganglioglioma with anaplastic recurrence of the neuronal element following radiotherapy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(8):761-767
8. Mittelbronn M, Schittenhelm J, Lemke D, et al. Low grade ganglioglioma rapidly progressing to a WHO grade IV tumor showing malignant transformation in both astroglial and neuronal cell components. *Neuropathology*. 2007;27(5):463-467.
9. Rumana CS, Valadka AB. Radiation therapy and malignant degeneration of benign supratentorial gangliogliomas. *Neurosurgery*. 1998;42:1038-1043.
10. Sasaki A, Hirato J, Nakazato Y, et al. Recurrent anaplastic ganglioglioma: pathological characterization of tumor cells. Case report. *J Neurosurg*. 1996;84(6):1055-1059.
11. Karabekir HS, Balci C, Tokyol C. Primary spinal anaplastic ganglioglioma. *Pediatr. Neurosurg*. 2006;42(6):374-378.
12. Takei H, Dauser R, Su J, et al. Anaplastic ganglioglioma arising from a Lhermitte-Duclos-like lesion. Case report. *J Neurosurg*. 2007;107(2 Suppl):137-142.
13. Russel DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumors of the nervous system. 5th Ed, Baltimore : Williams & Wilkins, 1989;289-307.
14. Mclendon RE, Enterline DS, Tien RD, et al. Tumors of central neuroepithelial origin. In: Bigner DD, Mclendon RE, Bruner JM (eds) Russell and Rubinstein's pathology of tumors of the nervous system. London: Arnold Publishing, 1998;308-309.
15. DeMarchi Ryan, Abu-Abed Suzy, Munoz David, et al. Malignant ganglioglioma: case report and review of literature. *Journal of Neuro-Oncology*. 2011;101(2):311-318.
16. Lang FF, Epstein FJ, Ransohoff J, et al. Central nervous system gangliogliomas. Part 2. Clinical outcome. *J Neurosurg*. 1993;79:867-873.
17. Selvanathan SK, Hammouche S, Salminen HJ, et al. Outcome and prognostic features in anaplastic ganglioglioma: analysis of cases from the SEER database. *J Neurooncol*. 2011;105(3):539-45. doi: 10.1007/s11060-011-0615-4. Epub 2011 May 29.
18. Selch MT, Goy BW, Lee SP, et al. Gangliogliomas: experience with 34 patients and review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 1998;21:557-564.
19. 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.

