

**ACTUALITĂȚI
ÎN
TUMORILE INTRACRANIENE**

Prof. Dr. MSc Alexandru Vlad CIUREA
Dr. Ștefan Mircea IENCEAN

ACTUALITĂȚI
ÎN
TUMORILE INTRACRANIENE



EDITURA UNIVERSITARĂ
București, 2011

AUTORI

Conf. Dr. Danil ADAM

Medic primar neurochirurg, Doctor în Medicină, Conferențiar universitar UMF „Carol Davila” București, Șef secție Neurochirurgie, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Pantelimon” București

Prof. Dr. Silviu ALBU

Disciplina Chirurgie ORL și Cervico-Facială, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

Dr. Zorinela ANDRAȘONI

Medic primar ATI, Secția Clinică de Neurochirurgie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Dr. Felix Mircea BREHAR

Medic specialist neurochirurg, Doctor în Medicină, Clinica I Neurochirurgie, Spitalul Clinic de Urgențe „Bagdasar-Arseni” București

Prof. Dr. Alexandru Vlad CIUREA

Medic primar neurochirurg, Doctor în Medicină, Profesor Universitar UMF „Carol Davila” București, Membru titular al Academiei de Științe Medicale, Membru al Academiei Oamenilor de Știință din România, Cercetător științific gradul I, Șef Clinica I Neurochirurgie, Spitalul Clinic de Urgențe „Bagdasar-Arseni” București

Prof. Dr. Ioan Ștefan FLORIAN

Medic primar neurochirurg, Doctor în Medicină, Profesor Universitar UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Șef Clinica Neurochirurgie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Conf. Dr. Cristina GHERVAN

Disciplina Endocrinologie, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

Prof. Dr. Radu Mircea GORGAN

Medic primar neurochirurg, Doctor în Medicină, Profesor Universitar UMF „Carol Davila” București, Șef Secție Neurochirurgie IV, Clinica I Neurochirurgie Spitalul Clinic de Urgențe „Bagdasar-Arseni” București

Dr. Ștefan Mircea IENCEAN

Medic primar neurochirurg, Doctor în Medicină, Secția II Neurochirurgie, Spitalul Clinic de Urgențe „Prof. Dr. Nicolae Oblu” Iași

Dr. Andrei Ștefan IENCEAN

Medic rezident neurochirurg, Secția III Neurochirurgie, Spitalul Clinic de Urgențe „Prof. Dr. Nicolae Oblu” Iași

Dr. Attila KISS

Medic rezident neurochirurg, Secția Clinică Neurochirurgie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj Napoca

Dr. Marian MITRICA

Medic primar neurochirurg, Doctor în Medicină, Șef secție Neurochirurgie, Spitalul Militar Central București

Conf. Dr. Dumitru MOHAN

Medic primar neurochirurg, Doctor în Medicină, Conferențiar universitar Facultatea de Medicină și Farmacie Oradea, Șef secție Neurochirurgie, Spitalul Județean de Urgență Oradea

Dr. Aurel OȘLOBANU

Medic specialist neurochirurg, Doctorand în Științe Medicale, Asistent universitar UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Secția Clinică de Neurochirurgie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Dr. Sanda Florina OȘLOBANU

Medic rezident neurolog, Secția Clinică de Neurochirurgie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Dr. Bianca PINTEA

Medic specialist neurochirurg, Secția Clinică de Neurochirurgie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Prof. Dr. Ion POEATA

Medic primar neurochirurg, Doctor în Medicină, Profesor Universitar UMF „Gr T Popa” Iași, Șef secția III Neurochirurgie, Spitalul Clinic de Urgențe „Prof. Dr. Nicolae Oblu” Iași

Dr. Alexandru TASCU

Medic primar neurochirurg, Doctor în Medicină, Șef lucrări UMF „Carol Davila” București, Clinica I Neurochirurgie Spitalul Clinic de Urgențe „Bagdasar-Arseni” București

Dr. Carmen TASCU

Medic Medicină Generală, Șef Creșă, Centrul Social Multifuncțional „Pinocchio” București

PREFAȚĂ

Niciodată medicina nu se oprește din evoluție. Există o continuă infuzie de idei noi, cercetări, observații care, acumulate în timp, conduc la modificări structurale majore în conceptele medicinei clasice. De altfel în multe arii aplicative nenumărate noțiuni ale medicinei clasice au fost înlocuite cu noțiuni moderne. Conținuturile au fost revizuite odată cu apariția mijloacelor complexe de investigație și a metodelor minim invazive care au schimbat abordările diagnostice și terapeutice orientând medicina către nivele superioare extrem de laborioase și eficiente de realizare.

În științele neurale progresele au fost majore, impulsionate de „decada creierului”, din anii 90-2000 în care s-au alocat fonduri enorme pentru dezvoltarea cercetării fundamentale a sistemului nervos și a patologiilor acestuia. Neurochirurgia este o specialitate chirurgicală relativ tânără cu un istoric de aproximativ 80 de ani, având ca promotor Școala de Neurochirurgie dezvoltată de către Harvey Cushing și continuată de alți iluștrii maeștrii ai medicinei.

Odată cu impactul neuroimagisticii, neurochirurgia a căpătat cu totul alte valențe clinice și terapeutice. Tehnicile imagistice moderne s-au extins preoperator și postoperator, chiar intraoperator, oferind imagini impresionante și detalii esențiale în actul chirurgical. Lucrurile au mers mai departe și s-a reușit relevarea imagistică a căilor nervoase majore din creier, inclusiv în procesele expansive intracraniene. În plus angiografia-4 vase cu toate facilitățile (Angio-CT și alte investigații) au promovat o abordare complexă a tumorilor intracraniene. Actualmente nu se mai poate discuta de o astfel de tumoră fără a avea toate datele diagnostice, neuroimagerie, markeri tumorali, date clinice și paraclinice. Toate acestea au contribuit la dezvoltarea terapiilor, tratamentelor în tumorile intracraniene dintr-o perspectivă multimodală (chirurgie, radioterapie Gamma Knife Surgery, etc.). Neuronavigația, prin localizarea extrem de precisă a leziunilor și procedeele de neuroendoscopie au deschis orizonturi noi în tratament, în normalizarea circulației lichidiene obstruate și abordarea proceselor patologice intraventriculare, acțiuni de neconceput în urmă cu o decadă.

În aceste condiții apariția acestei monografii este pe deplin justificată, autorii expunând toate elementele de noutate din diagnosticul și tratamentul tumorilor intracraniene, oferind conceptele actuale în abordarea neurochirurgicală a tumorilor intracraniene primare și secundare. Grupul de autori selectat cuprinde neurochirurghi cu o vastă experiență din principalele centre universitare din țară.

Această monografie se adresează medicilor neurochirurghi, neurologi, de medicină legală, terapie intensivă, dar și oricărei categorii medicale interesate de

progresul științific. Lucrarea presupune o adresabilitate largă pentru studenții la medicină întrucât datele sunt expuse clar, concret pentru fiecare subiect, conținutul se poate asimila repede și este accesibil cititorului.

Subliniem contribuția Editurii Universitare din București în prezentarea de cea mai bună calitate a materialului, în cadrul unei ediții color care pune în valoare imaginile ce relevă patologia tumorală a creierului. Numărul mare de indicații bibliografice atent selectate pentru fiecare capitol în parte constituie încă o dovadă a relevanței textului.

În final, considerăm că această apariție editorială reprezintă un moment important pentru neuroștiințele din țara noastră, contribuind semnificativ la dezvoltarea profesională a neurochirurgilor și a medicilor de alte specialități.

Prof. Univ. Dr. Alexandru Constantinovici
Membru Titular al Academiei de Științe Medicale din România

CUPRINS

PREFAȚĂ	5
Capitolul I. CLASIFICAREA TUMORILOR INTRACRANIENE	13
Prof. dr. A.V. Ciurea, Dr. St. M. Iencean, Prof. dr. I. Poeta	
1. Definiție	13
2. Etiologie	13
3. Incidența	15
4. Clasificarea tumorilor intracraniene	17
5. Caracteristici imunohistochimice și genetice ale tumorilor intracraniene	22
Capitolul II. MORFOPATOLOGIA TUMORILOR INTRACRANIENE	31
Prof. dr. A.V. Ciurea, Dr. M. Mitrică, Dr. A. St. Iencean	
1. Tumorile gliale intracraniene	31
2. Tumorile plexurilor coroide	37
3. Tumorile neuronale și neurogliale	37
4. Tumori ale regiunii pineale	38
5. Tumorile embrionare	38
6. Tumorile nervilor cranieni și periferici	40
7. Meningioamele	40
8. Tumorile cu celule germinale	42
Capitolul III. PATOLOGIE MOLECULARĂ ȘI GENETICĂ ÎN TUMORILE CEREBRALE PRIMARE	44
Dr. F. M. Brehar, Prof. Dr. A.V. Ciurea	
1. Introducere	44
2. Ciclul celular și apoptoza	45
3. Rolul receptorilor tirozinkinazici în controlul proliferării celulare	52
3.1. Receptorii tirozinkinazici	53
3.1.1. Proteina Ras	55
3.1.2. Fosfolipaza C-g (PL C-g)	57
3.1.3. Fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI 3-kinase)	58
4. Patologia moleculară a astrocitoamelor	60
4.1. Perturbarea ciclului celular și a apoptozei	60
4.2. Alterarea funcției receptorilor tirozinkinazici	61
4.3. Alterarea căii de semnalizare a proteinei Ras.	62
4.4. Alterarea căii de semnalizare a Fosfolipazei C-g (PL C-g).	62
4.5. Alterarea căii de semnalizare a fosfatidilinozitol 3-kinazei (PI 3-kinase)	63
4.6. Mutațiile genetice frecvente în astrocitoame	63
4.6.1. Astrocitomul pilocitic	64
4.6.2. Xantoastrocitomul pleiomorf	65

4.6.3. Astrocitoamele difuze, infiltrative gradul II.....	65
4.6.4. Oligodendroglioamele	65
4.6.5. Astrocitoamele grad III, anaplastice	66
4.6.6. Glioblastomul multiform	66
5. Rolul celulelor stem tumorale în oncogeneza glioblastomului	67
6. Mutațiile genetice frecvente în tumorile neuroectodermale primitive (Primitive neuroectodermal tumors - PNETs)	70
6.1. Retinoblastomul	70
6.2. Pineoblastomul	71
6.3. Meduloblastomul	71
7. Genetica meningioamelor	72
8. Facomatozele	74
8.1. Neurofibromatozele	74
8.2. Boala Bourneville. Astrocitomul Subependimar cu celule gigante.	75
8.3. Boala von Hippel-Lindau	76
Capitolul IV. CELULELE STEM ȘI TUMORIGENEZA	84
Conf. Dr. D. Adam	
1. Celulele stem: nomenclatură și caracteristici	84
2. Celulele stem neurale și neurogeneza	87
3. Celulele stem canceroase	93
4. Noi tehnologii de obținere a celulelor stem și implicațiile terapeutice ale celulelor stem	96
Capitolul V. HIPERTENSIUNEA INTRACRANIANĂ TUMORALĂ	102
Dr. St. M. Iencean, Prof. dr. A.V. Ciurea, Dr. A. St. Iencean	
1. Introducere	102
2. Mecanismele creșterii presiunii intracraniene	104
3. Mecanismele compensării creșterii presiunii intracraniene	105
4. Patogenia hipertensiunii intracraniene tumorale	107
5. Decompensarea hipertensiunii intracraniene tumorale.....	111
6. Clinica hipertensiunii intracraniene tumorale	115
7. Hipertensiunea intracraniană tumorală cu debut acut.....	119
8. Hipertensiunea intracraniană tumorală cu debut progresiv	120
Capitolul VI. SIMPTOMATOLOGIA TUMORILOR INTRACRANIENE	123
Prof. Dr. A.V. Ciurea, Conf. Dr. D. Mohan, Dr. M. Mitrică	
1. Prezentare generală	123
2. Simptome datorate localizării tumorale	125
3. Simptomatologie patognomonică	127
4. Simptome datorate hipertensiunii intracraniene	128
5. Simptomatologia legată de caracteristicile patogenice tumorale.....	130
Capitolul VII. EXPLORAREA PARACLINICĂ	133
Prof. Dr. I. Poeta, Dr. St. M. Iencean, Dr. A. St. Iencean	
1. Generalități	133
2. Examenul oftalmologic	133

3. Electroencefalografia	134
4. Radiografia craniană	134
5. Diagnosticul genetic și imunologic cu markeri tumorali	134
6. Scintigrafia cerebrală	134
7. Angiografia cerebrală	135
8. Computer tomografia cranio- cerebrală	135
9. Xenon CT scan	136
10. Rezonanța magnetică nucleară (IRM)	136
11. Tomografia prin emisie de pozitroni (PET).....	139
12. SPECT = scintigrafia computer tomografică fonică (Single photon emission computed tomography) sau computer tomografia scintigrafică de emisie fonică	140
13. Ultrasonografia intraoperatorie	140
14. Biopsia cerebrală	140
Capitolul VIII. PRINCIPII DE TRATAMENT MODERN ÎN TUMORILE INTRACRANIENE	143
Dr. St. M. Iencean, Prof. Dr. A.V. Ciurea, Prof. Dr. I. Poata	
1. Principii generale	143
2. Tratamentul chirurgical	144
3. Radioterapia	146
4. Chimioterapie	147
5. Terapii noi și experimentale	147
Capitolul IX. GLIOAME CU GRAD SCĂZUT DE MALIGNITATE	152
Dr. St. M. Iencean, Prof. Dr. A.V. Ciurea, Prof. Dr. I. Poata, Dr. A. St. Iencean	
1. Caracteristici epidemiologice și histologice	152
2. Caracteristici clinice	154
4. Explorarea imagistică și tratamentul gliomelor low grade	160
Capitolul X. GLIOAME CU GRAD RIDICAT DE MALIGNITATE	169
Dr. St. M. Iencean, Prof. Dr. A.V. Ciurea, Prof. Dr. I. Poata, Dr. A. St. Iencean	
1. Clasificarea gliomelor high grade	169
2. Diagnosticul gliomelor high grade	171
3. Caracteristici clinice	178
4. Tratamentul gliomelor cu grad ridicat de malignitate	180
Capitolul XI. MENINGIOAMELE INTRACRANIENE	185
Dr. St. M. Iencean, Prof. Dr. A.V. Ciurea	
1. Clasificare	185
2. Simptomatologie	191
3. Explorare paraclinică	193
4. Tratament	198
5. Prezentare topografică și tipuri de abord chirurgical	199
6. Hemangiopericitomul	202

Capitolul XII. ADENOAMELE HIPOFIZARE	204
Prof. Dr. I. St. Florian, Conf. Dr. Cristina Ghervan, Prof. Dr. S. Albu	
1. Considerații generale	204
1.1. Epidemiologia	204
1.2. Clasificarea adenoamelor hipofizare	205
1.2.1. Adenoame secretante	205
1.2.2. Adenoame nesecretante	206
1.2.3. Clasificarea neuroradiologică	206
2. Tabloul clinic în adenoamele hipofizare	208
2.1. Sindromul tumoral hipofizar	208
2.2. Sindroame de hipersecreție hormonală	210
2.2.1. Prolactinomul	210
2.2.1.1. Tabloul clinic în hiperprolactinemii	210
2.2.2. Acromegalia	211
2.2.2.1. Sindromul dismorfic	212
2.2.2.2. Organomegalia	213
2.2.2.3. Tulburări funcționale	213
2.2.3. Boala Cushing	213
2.2.3.1. Obezitate facio-cervico-tronculară	214
2.2.3.2. Leziunile cutanate	215
2.2.3.3. Hipertensiunea arterială	215
2.2.3.4. Tulburarea de glico-reglare	215
2.2.3.5. Amiotrofia	216
2.2.3.6. Sindromul de hetero-sexualizare	216
2.2.3.7. Osteoporoza	216
2.2.3.8. Psihosindromul	217
2.2.4. Adenomul tireotrop	217
2.2.5. Adenomul clinic nefuncțional	217
2.2.6. Insuficiența hipofizară	218
2.2.7. Apoplexia pituitară	218
3. Diagnosticul paraclinic în adenoamele hipofizare	221
3.1. Diagnosticul hormonal și biochimic	221
3.1.1. Diagnosticul biologic în prolactinom	221
3.1.2. Diagnosticul paraclinic în acromegalie	222
3.1.3. Diagnosticul paraclinic în boala Cushing	223
3.1.4. Diagnosticul paraclinic în adenomul secretant de TSH	225
3.1.5. Diagnosticul paraclinic al tulburărilor oftalmologice	225
3.2. Diagnosticul neuroradiologic	227
3.3.1. Radiografia standard	227
3.3.2. Tomografia computerizată (CT)	227
3.3.3. Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN)	229
4. Opțiuni terapeutice în adenoamele hipofizare	232
4.1. Tratamentul chirurgical al adenoamelor hipofizare	233
4.1.1. Stabilirea criteriilor pentru un abord neurochirurgical optim	233
4.1.2. Abordul intracranian al tumorilor hipofizare	234
4.1.2.1. Abordul subfrontal	235
4.1.2.2. Abordul bifronto-pterional	236

4.1.2.3. Abordul pterional (fronto-temporal)	239
4.1.2.4. Abordul fronto-orbito-zigomatic	240
4.1.2.5. Considerații asupra abordului intracranian	241
4.1.3. Abordul transfenoidal	243
4.1.2.1. Considerații generale asupra abordului transfenoidal clasic	245
4.1.3.2. Abordul transfenoidal endoscopic	247
4.1.3.3. Considerații asupra abordului endoscopic	248
5. Indicații terapeutice specifice	250
5.1. Adenoame secretante	250
5.1.1. Adenoame secretante de STH	250
5.1.2. Adenoame secretante de ACTH	252
5.1.3. Adenoamele secretante de PRL (Prolactinoamele)	254
6. Ghid practic de abord al bolnavului cu adenom hipofizar	258
Capitolul XIII. TUMORILE REGIUNII PINEALE	261
Dr. Alexandru Tașcu, Prof. Dr. Alexandru Vlad Ciurea, Dr. Carmen Tașcu	
1. Introducere	261
2. Clasificarea tumorilor regiunii pineale	262
3. Simptomatologie	264
4. Explorările paraclinice	267
5. Tratamentul tumorilor regiunii pineale	271
6. Evoluție și prognostic	277
Capitolul XIV. SCHWANOMUL VESTIBULAR	282
Prof. Dr. Gorgan Radu Mircea	
1. Introducere	282
1.1. Istoric	283
2. Anatomopatologie	284
3. Epidemiologie	285
4. Tabloul clinic	285
6. Diagnostic diferențial	291
7. Tratament	294
7.1. Tratamentul conservator	295
7.2. Tratamentul chirurgical	295
7.3. Monitorizarea intraoperatorie	296
7.4. Abordul translabyrinthic	303
7.4.1. Abordul fosei craniene medii	304
7.5. Radioterapia	305
7.6. Radioterapia stereotactică fracționată	307
8. Evoluție și prognostic	307
8.1. Concluzii	308
Capitolul XV. TUMORILE DE TRUNCHI CEREBRAL	311
Prof. Dr. I. Șt. Florian, Dr. Bianca Pinte	
1. Generalități, istoric	311
2. Epidemiologie	312
3. Clasificare	312
4. Patologie	315

5. Tabloul clinic	316
6. Investigații paraclinice	317
7. Diagnostic diferențial	318
8. Tratament	318
9. Concluzii	325
Capitolul XVI. TUMORILE DE FOSĂ POSTERIOARĂ	327
Prof. Dr. I. Șt. Florian, Dr. A. Oșlobanu, Dr. Zorinela Andrașoni, Dr. Bianca Pinteș, Dr. Sanda Florina Oșlobanu, Dr. Kiss Attila	
1. Introducere	327
2. Diagnosticul imagistic al tumorilor de fosă posterioară	327
3. Diagnosticul diferențial al tumorilor de fosă posterioară	330
4. Tratamentul chirurgical al tumorilor de fosă posterioară	331
5. Principalele tipuri de tumori întâlnite în practica medicală	336
Capitolul XVII. METASTAZELE CEREBRALE	371
Conf. Dr. D. Adam	
1. Biologia metastazelor	371
2. Date epidemiologice	378
3. Diagnosticul paraclinic	379

Capitolul I

CLASIFICAREA TUMORILOR INTRACRANIENE

Prof. dr. A.V. Ciurea, Dr. St. M. Iencean, Prof. dr. I. Poeta

1. Definiție

Tumorile intracraniene sunt tumori primare ce se dezvoltă prin proliferarea celulelor componentelor endocraniene și leziuni secundare sau metastaze intracraniene localizate în parenchimul cerebral, la nivelul meningelui sau la nivelul oaselor craniului. Tumorile intracraniene primare pot fi benigne sau maligne, în raport de existența celulelor anormale, vascularizația de neoformație, delimitarea sau extensia tumorală față de țesuturile înconjurătoare și rapiditatea evoluției.

2. Etiologie

Cauzele producerii tumorilor cerebrale nu sunt cunoscute, și deși au fost sugerate multe cauze posibile, nu există dovezi științifice incontestabile pentru o anumite etiologie. Tumora intracraniană se caracterizează printr-o proliferare celulară exagerată ce nu respectă diviziunea celulară normală, celulele pierzându-și proprietățile de autocontrol și de diferențiere. Neoplazia este rezultatul modificărilor genetice ale ADN-ului care controlează diviziunea și diferențierea celulară.

În prezent există două teorii despre originea gliomelor: celulele stem neuronale se pot maligniza în cursul dezvoltării sau mutațiile genetice apărute în cursul vieții pot produce dediferențierea celulelor neuronale sau gliale adulte. Mutațiile genetice sunt detectate prin analize genetice sofisticate și aceste mutații constau în activarea oncogenelor sau inhibarea genelor supresoare tumorale. Acumularea acestor mutații permite supraviețuirea și transformarea treptată a populațiilor de celule anormale ceea ce duce la formarea unei tumori.

Mutațiile ADN-ului pot să apară printr-o varietate de mecanisme, dintre care unele sunt moștenite și altele se produc în cursul vieții. Toți copiii se nasc cu anumite mutații genetice moștenite, care sunt numite mutații ereditare. Aceste mutații ereditare sunt variații individuale care asigură variabilitatea personală. Alte mutații ale ADN-ului apar sporadic pe tot parcursul vieții și sunt numite mutații somatice. Ele sunt, uneori, cauzate de expunerea la agenți cancerigeni din mediul de viață sau de stilul de viață (fumatul). Mutațiile somatice sunt responsabile pentru majoritatea neoplaziilor. Tumora benignă

este în general încapsulată și neinvazivă, cu celule diferențiate care prezintă o creștere lentă și prin rezecție completă nu recidivează. Tumorile maligne se caracterizează printr-o celularitate nediferențiată sau slab diferențiată, cu creștere rapidă, sunt neîncapsulate și invazive iar după rezecția chirurgicală pot recidiva; de asemenea pot metastaza.

Studiul mecanismelor care stau la baza transformării celulelor normale în celule maligne a arătat că malignizarea se datorește unor alterări genetice și pentru realizarea transformării maligne sunt necesare mai multe modificări genetice; apariția și dezvoltarea tumorală se face în etape multiple. Etiologia este multifactorială și în evoluția tumorilor sunt implicați factori de mediu. Deci tumora cerebrală rezultă prin apariția și dezvoltarea excesivă, dezordonată și ireversibilă a unei mase tisulare, nediferențiată, nefuncțională și cu evoluție progresivă. Oncogeneza se produce în mai multe etape ce realizează o “cascadă neoplazică” și cuprinde modificările genetice induse de diverși factori, creșterea tumorală și angiogeneza și invadarea țesuturilor înconjurătoare.

Malignizarea poate să apară în țesuturi cu modificări patologice preexistente: inflamatorii, distrofice, iritative, traumatice etc. sau în structuri normale; iar modificările patologice care nu regresează pot constitui “leziunile precanceroase”. Leziunile precanceroase se pot transforma într-un anumit procent în tumori intracraniene, datorită unor factori generali sau locali, exogeni sau endogeni. Aceștia induc transformări în genomul celulelor cu dereglare a unor funcții celulare esențiale: controlul diviziunii celulare, menținerea integrității ADN-ului, apoptoza. Malignizarea se produce prin activarea unei gene oncogene sau prin inactivarea unei gene antioncogenă (absența exprimării, deleție). Aceste gene activate determină modificările fenotipice tumorale: ale structurii lor biochimice și celulare, apărând caracteristici metabolice și structurale tumorale. Factorii care provoacă schimbarea leziunilor precanceroase în cancer, sunt denumiți “factori cancerigeni”. Adesea leziunile precanceroase și factorii cancerigeni nu sunt suficienți pentru manifestarea clinică a tumorilor intracraniene. Apariția așa-numiților “factori declanșatori” determină apariția fazei clinice cu întreaga simptomatologie caracteristică.

Multe dintre afecțiunile cerebrale se pot constitui în leziuni precanceroase:

- leziunile precanceroase de natură embrionară (celule embrionare restante sau aflate anormal în anumite regiuni ale sistemului nervos care pot evolua către tumori disembrioplazice etc.).

- proliferări gliale de natură displazică: gliomatoza, microgliomatoza, scleroza tuberoasă ș.a.

- procese inflamatorii meningo-encefalitice; unii viruși pot modifica structura genetică a celulelor infectate, ducând la apariția unei tumori.

- leziuni traumatice. Traumatismele cranio-cerebrale pot fi la originea unor posibile leziuni precanceroase cerebrale:

- a. Cicatricea meningo-cerebrală traumatică poate constitui punctul de plecare, prin degenerarea proliferării gliale tipice de reparație în proliferarea atipică glială;

- b. Proliferarea glială post-traumatică se poate produce atât în jurul leziunilor traumatice primitive cât și la distanță.

Factorii declanșatori ai transformării leziunilor precanceroase în tumori intracraniene sunt multipli și pot acționa independent sau grupați: modificările fiziologice hormonale (tulburările endocrine, graviditatea); alimentația nerațională poate modifica metabolismul celular; traumatismele cranio-cerebrale; procesele infecțioase generale

ale organismului; radioterapia este factor declanșator în producerea de tumori intracraniene.

În afara acestor condiții individuale există mai mulți factori de risc ce cresc probabilitatea generală de apariție a unei tumori intracraniene, fără să se poată aprecia care sunt factorii de risc individuali.

Astfel se apreciază că următoarele caracteristici pot fi factori de risc:

- sexul masculin: în general tumorile cerebrale sunt mai frecvente la bărbați; totuși meningioamele sunt mai frecvente la femei.

- rasa caucaziană; tumorile cerebrale apar mai frecvent la populația albă față de alte rase umane.

- vârsta: cele mai multe tumori cerebrale sunt întâlnite după 40- 50 de ani cu frecvența crescută la vârstnici; totuși tumorile cerebrale constituie a doua neoplazie la copil, după leucemie.

- riscul genetic, se referă la antecedentele familiale de tumori cerebrale, care cresc riscul individual. Antecedentele personale se referă la existența altor leziuni de cauză genetică cum sunt: - scleroza tuberoasă,

- neurofibromatoza tip I,

- neurofibromatoza tip II,

- boala von Hippel-Lindau (tumoră retiniană și tumori cerebrale).

- existența altor tumori endocrine, cu risc pentru tumori hipofizare;

Pacienții cu antecedente de tumoră pulmonară, de sân, de colon sau melanom prezintă un risc

pentru metastaze cerebrale.

- infecția cu HIV; limfoamele primare sunt relativ frecvente la pacienții cu HIV.

- unii factori de mediu sunt implicați în apariția tumorilor intracraniene:

- radiațiile: risc crescut pentru lucrătorii din industria nucleară

- formaldehida: anatomo-patologii și personalul care îmbălsămează cadavrele și folosește formaldehida prezintă un risc crescut pentru tumori cerebrale; totuși nu s-a stabilit un risc pentru tumora cerebrală în cazul altor profesii unde se lucrează cu formaldehidă.

- clorura de vinil, din industria maselor plastice, crește riscul tumorilor cerebrale

- nitrilul acrilic, în industria textilă și a maselor plastice, crește riscul tumorilor cerebrale.

- afecțiunile intercurente, intoxicațiile, insolații, administrarea unor vaccinuri etc., pot contribui la apariția tumorilor intracraniene.

Studiile efectuate în legătură cu implicarea folosirii telefoanelor mobile și apariția tumorilor intracraniene nu sunt concludente.

3. Incidența

Tumorile intracraniene constituie aproximativ 8% din toate tumorile din organism indiferent de vârstă, iar metastazele cerebrale reprezintă un sfert din toate tumorile intracraniene. (21). Incidența tumorilor cerebrale primare este de aproximativ 3 ori mai mică decât cea a metastazelor cerebrale. Raportul statistic american al Registrului central al tumorilor cerebrale, 2009 – 2010, analizează datele pentru anii 2004 - 2006 și constată

o incidență de 18,71 cazuri la 100.000 locuitori pentru toate tumorile primare ale sistemului nervos central: 11,52 cazuri la 100.000 locuitori pentru tumorile benigne și 7,19 cazuri la 100.000 locuitori în cazul tumorilor maligne ale SNC. Meningioamele au reprezentat 33,8% din toate tumorile cerebrale primare, gliomele, incluzând glioblastoamele au fost 32% din total și 80% din tumorile maligne cerebrale. Pentru anul 2009 datele statistice din USA arată un număr de 22.070 cazuri noi de tumori maligne ale sistemului nervos central (12.010 la bărbați și 10.060 la femei), cu aproximativ 12.920 decese; aceste cazuri noi reprezintă 1,49% din toate tumorile maligne diagnosticate în 2009. Se estimează că în anul 2010 vor fi diagnosticate aproximativ 62.930 de cazuri noi de tumori benigne și maligne ale sistemului nervos central.

Studiile epidemiologice și analiza datelor statistice au stabilit că incidența tumorilor în general a crescut semnificativ în ultimii 20 ani la toate vârstele, dar incidența tumorilor cerebrale a crescut relativ puțin, aspectul fiind aproape staționar. Incidența tumorilor SNC la copii este de 4,7 la 100.000 locuitori și tumorile intracraniene reprezintă între 20 – 25% din neoplazii și constituie a doua cauză de malignitate după leucemie la copii.

Tumorile intracraniene pot să apară la oricine, dar statistic sunt mai frecvente la două grupe de vârstă: la copiii sub 15 ani și la vârstnic. În raport de grupele de vârstă se constată o predominanță relativă a unor tipuri de tumori primare intracraniene:

- sub vârsta de 4 ani: tumori embrionare - meduloblastoame, PNET
- între 5 – 9 ani: astrocitom pilocitic
- între 10 – 14 ani: astrocitom pilocitic
- între 20 – 34 ani: tumori hipofizare
- între 35 – 44 ani: meningioame
- între 45 – 54 ani: glioblastoame
- între 55 – 64 ani: glioblastoame
- între 75 – 84 ani: meningioame
- peste 85 de ani: meningioame.

În România incidența gliomelor maligne este de aproximativ 4,5 la 100 000 locuitori și reprezintă circa 2% din totalitatea neoplaziilor la adult. Creșterea adresabilității, aprecierea mai bună a semnelor clinice, explorarea de rutină prin computer tomografie și rezonanță magnetică și perfecționarea tehnicilor chirurgicale (micro- chirurgia, endoscopia operatorie, aspirația ultrasonică etc.) au permis diagnosticul precoce și tratamentul tumorilor intracraniene cu rezultate tot mai bune.

Localizare. Aproximativ 2/3 din tumorile intracraniene sunt localizate supratentorial, iar 1/3 sunt subtentoriale. Tumorile frontale sunt cele mai des întâlnite, apoi cele temporale și cele parietale; urmează tumorile intraventriculare și de nucleii bazali. La adulți predomină tumorile intracraniene supratentoriale, iar la copii cele subtentoriale (70%).

Vârsta. Tumorile intracraniene pot apărea la orice vârstă. tumorile intracraniene pot fi congenitale, foarte rare, cu simptomatologia prezentă la naștere sau apărută imediat după naștere, în primele luni. La copii, tumorile subtentoriale sunt mai frecvente sub vârsta de 10 ani (aproximativ jumătate din tumorile de fosă posterioară sunt meduloblastoame). La adulți astrocitoamele și oligodendrogliomele de emisfer cerebral apar mai frecvent între 20 și 30 de ani, iar după 40- 50 de ani se întâlnesc mai ales astrocitoame maligne, metastaze și meningioame. Prin creșterea speranței de viață și a diagnosticării precoce prin investigațiile neuroimagistice, după vârsta de 70 de ani incidența tumorilor intracraniene a crescut de la 5,7 la 19,1 la 100000 locuitori.

Există corelații între localizarea tumorilor, vârsta bolnavilor, tipul celular tumoral și caracterul creșterii tumorale. La copilul mic teratoamele au frecvența cea mai mare, apoi tumorile primitive neuroectodermale (PNET), tumorile de plex coroid; la copilul mai mare atrocițiile cerebeloase sînt mai frecvente decît gliomele de trunchi cerebral și mai frecvente decît meduloblastoamele, iar supratentorial astrocițiile sînt mai frecvente decît craniofaringioamele. Astrocițiile de emisfer cerebral se întîlnesc la adult, structura lor celulară este atipică, deseori malignă, creșterea este infiltrativă, difuză, rareori chistică.

Sex. Tumorile intracraniene sînt de două ori mai frecvente la sexul masculin. La sexul masculin sînt mai frecvente meduloblastoamele, astrocițiile supra- și subtentoriale, pinealoamele, iar la sexul feminin sînt mai frecvente meningioamele și tumorile hipofizare.

Histopatologia tumorilor intracraniene arată preponderența gliomelor de diferite tipuri. Datele statistice arată cã la adulți, în jur de 50% din tumorile intracraniene îl reprezintă gliomele, urmînd apoi, în ordinea frecvenței, meningioamele (15%), metastazele (15%) și neurinoamele (7,5%).

4. Clasificarea tumorilor intracraniene

Tumorile intracraniene se pot dezvolta din structurile endocraniene constituind tumorile primare, sau pot fi metastaze pornite de la o altă neoplazie din organism localizate în oricare dintre structurile endocraniene.

Clasificarea histologică se bazează pe stabilirea tipului și modificărilor celulare (atipii celulare și mitoze) și pe evidențierea vascularizației anormale. Pe baza criteriilor histopatologice corelate cu evoluția clinică tumorile intracraniene pot fi benigne sau maligne. O tumoră benignă din punct de vedere histologic localizată în zone elocvente sau de importanță vitală se poate prezenta clinic și poate evolua ca o leziune agresivă avînd un aspect "malign".

Cercetările moderne de genetică și de biologie moleculară (incluzînd hibridizarea genetică comparativă) au evidențiat alterări genetice și prezența de markeri moleculari caracteristici pentru o serie de tumori în relație cu evoluția acestora și permit diferențierea tumorilor pe criterii cît mai obiective, cu o evaluare prognostică și stabilirea eficienței terapeutice.

În raport de localizare, tumorile intracraniene se pot dezvolta în parenchimul cerebral, fiind tumorile intraaxiale (gliomele, limfomul etc.) sau se dezvoltă intracranian dar din afara parenchimului cerebral, pe care îl comprimă și sînt tumorile extraaxiale (meningioamele, adenomul hipofizar, neurinomul de acustic).

Pînă acum nu există o clasificare a tumorilor intracraniene admisă unanim și ea este completată pe măsura ce cunoștințele despre originea și patogenia tumorilor se completează. Inițial s-a considerat cã tumorile intracraniene sînt de origine embrionară, provenind din derivatele neuroectodermice imperfecte și au fost numite "blastoame". Clasificarea lui Bailey și Cushing din 1925 s-a bazat pe ideea cã tumorile cerebrale sînt de origine embrionară (blastoame): tumorile formate din celule diferențiate au o evoluție lentă și tumorile formate din celule nediferențiate sau slab diferențiate (glioblastom polimorf) sînt mai maligne, cu evoluție rapidă și recidive postoperatorii frecvente. Această clasificare poate orienta în privința tratamentului și s-a constatat cã radioterapia este cu

atât mai eficientă cu cât tumorile au celule mai tinere; astfel, meduloblastoamele apar cele mai sensibile la radioterapie.

Clasificarea lui Arseni și Carp din 1978 a împărțit tumorile cerebrale în trei grupe mari:

1. tumori derivate din resturi embrionare prin vicii de ontogeneză
2. tumori ce provin din celule adulte situate în sistemul nervos central,
3. tumori de sistem, localizate în encefal (glioame multifocale, meningiomatoza), sau și în restul organismului (boala Lindau, boala Recklinghausen etc.).

Clasificarea OMS a tumorilor cerebrale s-a făcut în raport de originea celulelor tumorale:

- tumori ale țesutului neuroepitelial;
- tumori ale nervilor periferici;
- tumori meningeale;
- tumori derivate din celule sanguine: limfom, plasmocitom;
- tumori embrionare;
- tumori diverse: craniofaringiom, lipom, hemangioblastom, melanom.

Prima clasificare OMS a tumorilor sistemului nervos central a fost realizată în 1979 de Zülch, bazată pe tipul histologic celular tumoral; a fost urmată de clasificarea din 1993 a lui Kleihues actualizată cu datele aduse de imunohistochimie, iar ediția a treia a clasificării OMS din anul 2000, editată de Kleihues și Cavenee, a inclus mai multe date prognostice și factori predictivi. Ediția a patra a clasificării OMS a tumorilor sistemului nervos central bazată pe un consens internațional histologic și genetic a fost publicată în 2007.

Tablelul 1. Clasificarea OMS, 2007 a tumorilor sistemului nervos central

Tumori ale țesutului neuroepitelial	Malignitate
<i>Tumori astrocitare</i>	
Astrocitom pilocitic	grad I
Astrocitom pilomixoid	grad II
Astrocitom subependimar cu celule gigante	grad I
Xantastrocitom polimorf	grad II
Astrocitom difuz	grad II
Astrocitom fibrilar	
Astrocitom gemistocitic	
Astrocitom protoplasmatic	
Astrocitom anaplazic	grad III
Glioblastom	grad IV
Glioblastom cu celule gigante	grad IV
Gliosarcom	grad IV
Gliomatoză cerebrală	
<i>Tumori oligodendrogliale</i>	
Oligodendrogliom	grad II
Oligodendrogliom anaplazic	grad III

Continuare – Tabelul 1

Tumori oligoastrocitare

Oligoastrocitom	grad II
Oligoastrocitom anaplazic	grad III

Tumori ependimare

Subependimom	grad I
Ependimom mixopapilar	grad I
Ependimom	grad II
celular	
papilar	
cu celule clare	
tanicitic	
Ependimom anaplazic	grad III

Tumori de plex coroid

Papilom de plex coroid	grad I
Papilom atipic de plex coroid	grad II
Carcinom de plex coroid	grad III

Tumori neuroepiteliale de origine imprecisă

Astroblastom	grad I
Gliom cordoid de ventricul III	grad II
Gliom angiocentric	grad I

Tumori neuronale și neurogliale

Gangliocitom displazic cerebelos (Lhermitte-Duclos)	
Astrocitom desmoplastic infantil / Gangliogliom	grad I
Tumora neuroepitelială disembrioplazică	grad I
Gangliocitom	grad I
Gangliogliom	grad I
Gangliogliom anaplazic	grad III
Neurocitom central	grad II
Neurocitom extraventricular	grad II
Liponeurocitom cerebelos	grad II
Tumoră glioneuronală papilară	grad I
Tumoră ganglioneuronală formând rozete de ventriculul IV	grad I
Paragangliom	grad I

Tumori ale regiunii pineale

Pineocitom	grad I
Tumoră parenchimatosa pineală cu diferențiere intermediară	grad II, III
Pineoblastom	grad IV
Tumoră papilară de regiune pineală	grad II, III

Continuare – Tabelul 1

Tumori embrionare

Meduloblastom	grad IV
Meduloblastom desmoplastic/nodular	
Meduloblastom nodular extensiv (vechiul neuroblastom cerebelos)	grad IV
Meduloblastom anaplazic	grad IV
Meduloblastom cu celule mari	
Tumori primitive neuroectodermale (PNET)	grad IV
Neuroblastom	
Ganglioneuroblastom	
Meduloepitheliom	
Ependimoblastom	
Tumoră teratoidă atipică / rabdoidă	grad IV

Tumori ale nervilor cranieni și periferici

Neurinom	grad I
celular	
plexiform	
melanic	
Neurofibrom	grad I
plexiform	
Perineuriom	grad I, II, III
perineurioma, NOS	
perineuriom malign	
Tumori maligne de teaca nervilor periferici	grad II, III, IV
Tumori maligne epiteloid de teaca nervilor periferici	
Tumori maligne de teaca nervilor periferici diferențiate mezenchimal	
Tumori maligne melanice de teaca nervilor periferici	
Tumori maligne de teaca nervilor periferici diferențiate glandular	

Tumori meningiale

<i>Meningiom</i>	grad I
meningotelial	
fibros (fibroblastic)	
tranzițional (mixt)	
psamomas	
angiomas	
microchistic	
secretant	
bogat în limfoplasmacite	
metaplastic	
cordoid	