

# PRINCIPII GENERALE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT A TUMORILOR GLIALE LA ADULȚI

Vasile Galearschi

Catedra neurochirurgie, USMF "Nicolae Testemițanu"

## Summary

### Diagnostic and treatment principles of gliomas in adults

Cerebral gliomas pose a formidable challenge for neurosurgeons. The propensity of these tumors to invade brain tissue makes surgical resection complex. Minimizing neurologic morbidity should be the goal for every case of glial tumor. The surgeon's experience play a very large role in the outcome. Rigorous analyses should be developed in hospitals where glioma surgery is performed, both to identify areas needing improvement and to promote clinical standards. These standards in neuro-oncology will help neurosurgeons face the surgical challenges posed by these tumors.

## Rezumat

În neurooncologie chirurgii se confruntă cu o serie de dificultăți de tratament a tumorilor gliale. Caracterul infiltrativ de creștere a acestor tumori impune o rezecție complexă. Scopul tratamentului unui pacient cu tumoare glială va fi scăderea morbidității neurologice. Este necesară efectuarea unei analize riguroase pentru identificarea compartimentelor ce necesită ameliorare cât și pentru implimentarea standardelor clinice în staționările specializate. Standardele neurooncologice au scop de a facilita soluționarea problemelor impuse de tumorile gliale.

## Întroducere

Glioamele sunt tumori cerebrale primare ce se dezvoltă din celulele gliale. Conform datelor unor autori acestea reprezintă circa 50-60% din toate tumorile cerebrale [4]. Noțiunea de tumoare glială încadrează un grup heterogen de neoplazii, particularitățile biologice, tratamentul și pronosticul cărora pot varia semnificativ. În prezent prin tumori gliale se subînțeleg tumori ce provin din celule astrocitare și oligodendrogliale [12].

## Noțiuni

Scopul lucrării date este ilucidarea materialului primar ca etapă primară în elaborarea protocoalelor de tratament a pacienților cu tumori gliale. Aceste protocoale vor servi drept ghid practic pentru neurochirurghi și medici de specialități de graniță cu neurochirurgia și vor permite ameliorarea calității și eficacității tratamentului pacienților cu tumori intracerebrale. Din punct de vedere metodologic, lucrarea este bazată pe datele literaturii contemporane de specialitate și experiența Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Chișinău.

Standardul reprezintă o totalitate de principii de diagnostic și tratament care sunt apreciate drept obligatorii în conduita terapeutică. În marea majoritate acestea sunt date confirmate prin cercetări (de clasa 1-2) prospective randomizate multicentrice sau prin cercetări independente nerandomizate prospective cu lot mare de studiu.

Recomandarea reprezintă o totalitate de măsuri diagnostice și terapeutice recomandate de majoritatea experților în domeniu apreciate drept variante de tratament în anumite situații clinice. Eficacitatea recomandărilor este demonstrată prin studii de clasa 2-3 de veridicitate, adică cercetări prospective nerandomizate sau retrospective cu lot mare de cazuri. Pentru trecerea recomandărilor în categoria standartelor este necesară confirmarea acestora în studii prospective randomizate.

Opțiuni de tratament: acestea sunt bazate pe cercetări de clasa 3 și reprezintă părerea experților în domeniu.

## Rezultate

### Clasificarea morfologică a tumorilor gliale

Diagnosticul morfologic al tumorilor gliale se va formula conform clasificării OMS, 2000.

Extras din clasificarea morfologica a tumorilor cerebrale, OMS, 2000

Tip de tumoare	Grad de malignizare	Cod morfologic
1. Astrocitare:		
a) Astrocitom pilocitar	I	9421
b) Astrocitom subependimar gigantocelular	I	9384
c) Astrocitom pleomorf	I	9424
d) Astrocitom difuz		
-fibrilar	II	9420
-protoplasmatic	II	9410
-hemistocitic	III	9411
e) astrocitom anaplastic	IV	9401
f) glioblastom	IV	9440
2. Oligodendrogliale:		
a) Oligodendrogliom	I-II	9450
b) Oligodendrogliom anaplastic	III-IV	9451
3. Mixte:		
a) Oligoastrocitom	II	9382
b) Oligoastrocitom anaplastic	III	9382
4. Tumori gliale de geneză neilucidată		
a) Astroblastom	III-IV	9430
b) Gliomatoza cerebrală	III-IV	9381

Alte tumori cerebrale, cum ar fi ependimoamele, tumorile vasculare, tumorile neuronale, neuroblastice, pineale, embrionare, care sunt incluse în grupul tumorilor neuroepiteliale conform clasificării OMS, sunt, ca atare, grupuri aparte de tumori ce se deosebesc prin particularități biologice și clinice de tumorile astrocitare și oligodendrogliale și care necesită atitudine terapeutică deosebită [2, 15].

### Diagnosticul

Diagnosticul primar este efectuat preponderant în mod ambulator (recomandare). Pacienții cu tumori gliale vor fi examinați complex cu apreciere obligatorie a stării generale, simptomelor neurologice, gradului HIC prin oftalmoscopie, electroencefalografie și metode performante de neuroimagică (standard). Starea generală este apreciată, de obicei, conform gradării Karnofsky (standard). Diagnosticul de tumoare glială supratentorială se stabilește în baza datelor neuroimagistice (CT sau RM).

Drept standard de investigare preoperatorie este RM nativă și cu contrast în trei incidențe. În cazurile când este imposibilă efectuarea RM, pacientul va fi examinat prin CT (nativ și cu contrast) (opțiune). Deasemenea pot fi efectuate investigații suplimentare: RM funcțională, RM de difuzie, RM de perfuzie, RM-spectroscopia [6] (recomandare). Pacientul mai poate beneficia de examinare prin Tomografie cu Emisie de Pozitroni (PET) cu scop de diferențiere a recidivei de tumoare glială de necroză postradiațională [9]. În cazurile când conform datelor RM și CT se suspectă o tumoare cu grad înalt de vascularizare se va efectua și pan-angiografia cerebrală (opțiune).

În perioada postoperatorie este obligatorie efectuarea CT nativă și cu remediu de contrast (standard) cât și RM nativă și cu contrast în primele 72 de ore (recomandare).

După stabilirea diagnosticului de tumoare glială pacientul urmează a fi internat în staționar neurochirurgical specializat (dotat cu utilaj medical necesar) în care activează personal calificat (standard). Este necesară aprecierea staționarilor neurochirurgicale ce corespund acestor cerințe.

## Tratamentul

Metodele standard de tratament a pacienților cu tumori gliale sunt reprezentate, în prezent, de tratamentul operator, radioterapie și chimioterapie [7]. Alte metode de tratament, care pînă în prezent nu au fost demonstrate drept efective în cercetări științifice, cum ar fi imunoterapia, terapia fotodinamică pot fi propuse pacienților în cadrul cercetărilor clinice repetate.

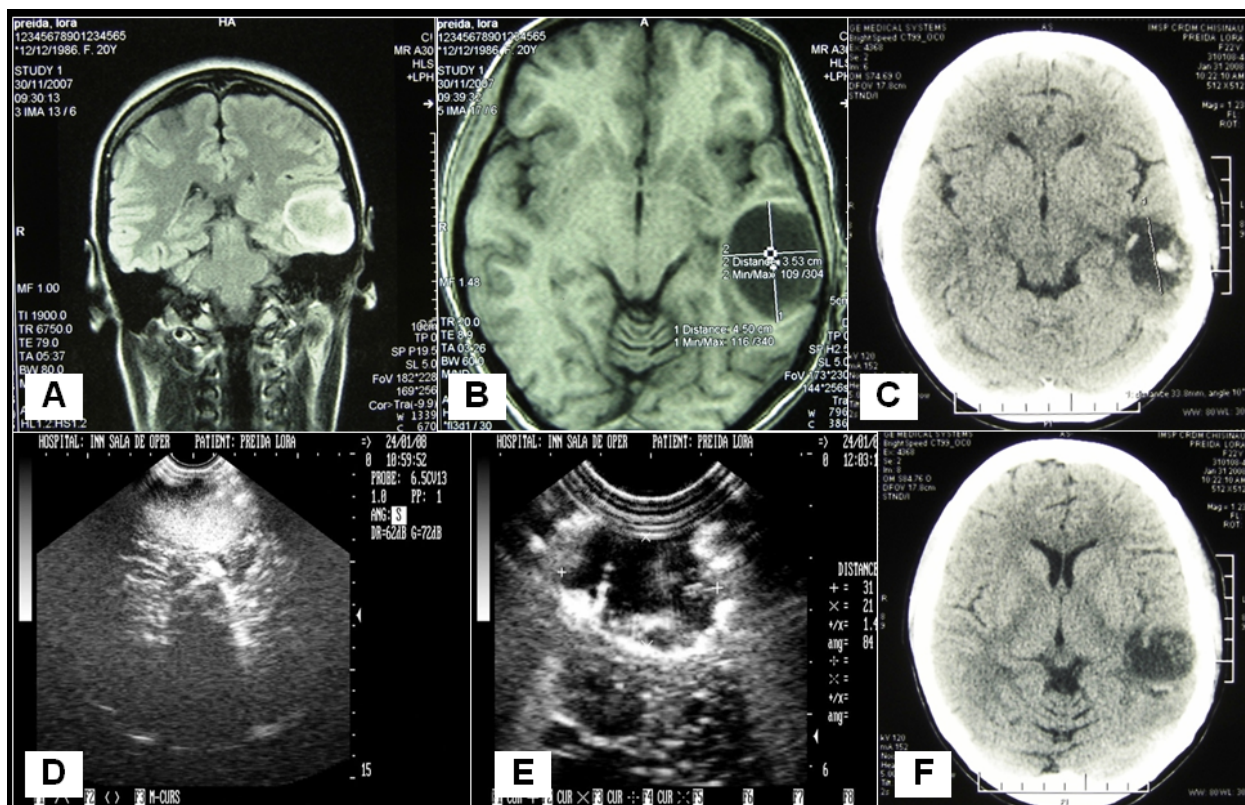


Figura 1. (A). RM coronară nativă a unei paciente de 20 ani cu astrocitom fibrilar de lob temporal stînga. (B) RM axială cu remediu de contrast. (C). CT nativă la 5 zile postoperator care determină cavitate postrezețională și un mic chiag sanguin hiperdens. (D) USIO la începutul intervenției chirurgicale ce determină tumoare hiperecogenă. (E) USIO la sfîrșitul intervenției – cavitate postrezețională hipo-anecogenă. (F) CT nativă după efectuarea unei cure de radioterapie (45Gy), lipsa semnelor de recidivare.

## Examinarea histologică

Toate cazurile de tumori gliale vor fi verificate histologic (standard). Diagnosticul histologic va fi stabilit în baza cercetărilor microscopice în concordanță cu clasificarea morfologică a tumorilor (OMS - 2000) [4]. (standard).

Alte clasificări (Duma - Dupo, Meyo) pot fi utilizate ca supliment în special pentru detalizarea gradului de anaplazie a tumorilor oligodendrogliale (recomandare). Pe măsura posibilităților examinarea histologică va fi completată de cea imunohistochimică și molecular - genetică (opțiune).

## Tratamentul chirurgical

Indicațiile către tratamentul chirurgical cît și operabilitatea se stabilesc dependent de vîrsta pacientului, starea generală, localizarea anatomică a tumorii și accesibilitatea chirurgicală a acesteia [15]. Ablația are drept scop diminuarea maximal - posibilă a volumului tumoral cu țel de micșorare a hipertensiunii intracraniene, diminuarea deficitului neurologic și colectarea probelor pentru examen histologic (standard). Ablația tumorii trebuie să fie cît mai radicală, dar fără risc funcțional (recomandare) [11]. Abordul unanim acceptat este cel osteoplastic. Procedura de ablație va subînțelege respectarea tehnicilor neurochirurgiei și folosirea utilajului optic (standard) [3]. Pentru determinarea exactă a localizării tumorilor non - corticalizate, vizualizarea

hotarelor acestora cât și aprecierea gradului de ablație se va folosi ultrasonografia intraoperatorie (USIO) (recomandare) [8]. Dura mater va fi suturată ermetic (la necesitate se va efectua plasticie) (standard). La necesitate pot fi utilizate monitoring-ul electrofiziologic, proceduri performante de neuronavigare (recomandare).

Biopsia stereotaxică (recomandare) se va utiliza în cazuri ce necesită diagnostic diferențial cu procese inflamatorii, degenerative, afecțiuni metastatice cât și în cazurile când ablația tumorii este tehnic imposibilă sau lipsită de sens (leziuni multifocale, caracter difuz de creștere tumorală, localizare bilaterală cu implicarea corpului calos, implicarea structurilor liniei medii) [7].

În unele cazuri (pacienți vîrstici, stare generală alterată, deficiențe neurologice brutale, localizarea tumorii în centrele vitale) biopsia este însoțită de un grad de risc majorat. În asemenea cazuri procedura de biopsie poate fi evitată (opțiune) [2].

Pentru evitarea erorilor de diagnostic și subestimarea gradului de malignitate a tumorii în timpul ablației sau biopsiei ca material pentru probele histologice se vor utiliza sectoarele tumorale tipice (cele ce captează intens remediul de contrast) (recomandare) [8].

### **Radioterapia și radiochirurgia**

Terapia cu raze este un component de bază în tratamentul pacienților cu tumori gliale. Cura de radioterapie va debuta la 2-4 săptămîni postoperator (standard). În unele cazuri (tumori cu creștere rapidă) radioterapia poate fi începută la 2-3 zile după operație în caz că starea pacientului permite efectuarea acesteia [5].

Drept regim standard este iradierea lojei tumorale (sau a tumorii) și 2 cm perifocal într-o doză sumară de 55-60 Gr în 25-30 fracțiuni, executate în 5-6 săptămîni [5].

Se va tinde spre o iradiere minimală a structurilor cerebrale intacte (recomandare). Aceasta poate fi obținută prin utilizarea tehnicilor rotatorii de iradiere (accelerator de electroni) sau prin utilizarea filtrelor de raze (recomandare). Deasemenea poate fi utilizată radiochirurgia (Gamma - knife) care subînțelege iradiere fracționată doar a procesului patologic (opțiune) [12].

La 1,5-2,0 ani după radioterapie este posibilă apariția necrozei postradiționale (pînă la 15% de cazuri). În asemenea cazuri se va efectua o analiză minuțioasă a protocolului de iradiere (volum, doză totală) cât și a parametrilor generali (vîrsta pacientului, prezența maladiilor concomitente). În caz de apariție a semnelor radio-necrozei, encefalopatiei, poate fi efectuată tomografia cu emisie de pozitroni (PET) pentru diferențierea necrozei de recidivare a tumorii (recomandare) [12].

Alte metode de iradiere (brahiterapia, terapia cu captare de neutroni) pot fi aplicate doar în cadrul cercetărilor științifice.

### **Chimioterapia**

Preparatele mai frecvent utilizate în tratamentul tumorilor cerebrale sunt: derivații de nitrozuree (ACNU, nimustin), carmustin (BCNU), lamustin (CCNU, CeeNU, belustin), mustoforan (PCNU, fotemustin). Pot fi utilizate schemele PCV (procarbazine, lamustin, vincristin), PNV (procarbazine, nidran, vincristin), monoterapia cu mustoforan. Schemele PCV și PNV sunt recomandate pentru astrocitomul anaplastic, oligodendrogliomul anaplastic (opțiune). Aceste scheme pot fi, deasemenea, utilizate și preoperator (opțiune) [18].

Pacienților cu glioblastom li se va efectua tratament combinat chimio-radioterapic cu administrare de Timodal (zilnic pe durata radioterapiei și cure ulterioare repetate) (recomandare) [18].

Deoarece remediile chimioterapice lizează celulele în diferite stadii ale mitozei drept reacție adversă a acestora este hematotoxicitatea. Acest fapt se va lua în considerare în cadrul planificării tratamentului. Pe durata tratamentului pacientul va fi supravegheat de chimioterapeut cu colectarea obligatorie a probelor sanguine (standard).

### **Tratamentul simptomatic**

Remediile de bază cu efect antiedem pentru pacienții cu tumori gliale sunt corticosteroizii (dexametazon, prednizolon) (standard) cât și salureticele (furosemid), diureticele osmotice

(manitol) (recomandare). Dozele se stabilesc individual dependent de manifestările fizicale și datele neuroimagistice (recomandare) [5].

Odată cu administrarea steroizilor cu scop de profilaxie a complicațiilor din partea tractului digestiv se prescriu H2 blocatori (ranitidin, famotidin) (standard). În caz de suspiciu de limfom utilizarea steroizilor este nedorită pînă la verificarea histologică, cu excepția situațiilor de urgență (sindrom de dislocare/angajare a trunchiului cerebral) (recomandare).

*Tratamentul anticomițial.* În caz de prezență a crizelor comițiale se vor administra remedii anticonvulsivante atît pre- cît și postoperator (standard). Medicația antiepileptică poate fi, deasemenea, indicată cu scop profilactic la pacienții cu glioame în lipsa crizelor (recomandare).

*Terapia antalgică* este indicată simptomatic, sunt utilizate remedii antiinflamatorii nesteroidiene (recomandare).

Cu scop de asigurare a unui tratament complex a pacienților cu glioame maligne este necesară crearea echipelor neurooncologice în componența neurochirurgului, radiologului, oncologului (standard). Pentru efectuarea tratamentului operator sau a biopsiei pacientul va fi spitalizat în staționar neurochirurgical specializat (standard) [1].

În cadrul examinării momentul cheie în tactica de tratament este aprecierea posibilității asigurării tratamentului optimal. Prin tratament optimal se subînțelege efectuarea radio- și (sau) chimioterapiei după ablația tumorii sau după verificarea variantei histologice prin biopsie stereotactică. Ablația este mai preferabilă, posibilitatea efectuării acesteia se decide în baza criteriilor operabilității (standard). În caz de vîrstă înaintată, starea neurologică sau somatică agravată, în caz de risc a complicațiilor funcționale postoperatorii se efectuează biopsie stereotactică pentru recoltarea materialului histologic (standard). În unele cazuri de pacienți vîrstnici în prezența patologiei asociate somatice biopsia stereotactică poate fi omisă din management (recomandare). Pentru acest contingent de pacienți poate fi propusă terapia paliativă, radioterapie, chimioterapie fără verificare histologică (recomandare) [6].

#### **Pronostic**

Diagnosticul histologic în conformitate cu clasificarea OMS reprezintă criteriul de bază pentru pacienții cu tumori gliale. Deaceia tactica de tratament este determinată de diagnosticul histologic. Printre alți factori care determină pronosticul pot fi enumerați: particularitățile molecular-genetice ale tumorii, vîrsta pacientului, starea generală (conform gradării Karnofsky), gradul de exprimare a sindromului HIC, maladii asociate. Toți acești factori pot influența asupra selectării tacticii de tratament [18].

#### **Concluzie**

În baza strategiilor expuse de tratament a tumorilor cerebrale vor fi create și implementate recomandările metodice de tratament a tumorilor gliale la adulți.

#### **Bibliografie**

1. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006;24:2707–2714.
2. Central Brain Tumor Registry of the United States. *Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1998–2002*. Central Brain Tumor Registry of the United States; 2005.
3. Fernandez C, Figarella-Branger D, Girard N, et al. Pilocytic astrocytomas in children: prognostic factors—a retrospective study of 80 cases. *Neurosurgery* 2003;53:544–553; discussion 554–555.
4. Jackson R, Fuller G, Abi-Said D, et al. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro-Oncology* 2001;3:193–200.
5. Jaeckle KA, Ballman KV, Rao RD, Jenkins RB, Buckner JC. Current strategies in treatment of oligodendroglioma: evolution of molecular signatures of response. *J Clin Oncol* 2006;24:1246–1252.
6. Karim AB, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment

- of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:316–324.
7. Kleihues P, Cavenee WK. *Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System*. Lyon, France: IARC Press: 2000.
  8. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;95:190–198.
  9. Lang FF, Gilbert MR. Diffusely infiltrative low-grade gliomas in adults. *J Clin Oncol* 2006;24:1236–1245.
  10. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20:2076–2084.
  11. Sawaya R. Extent of resection in malignant gliomas: a critical summary. *J Neurooncol* 1999;42:303–305.
  12. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 1998;42:1044–1056.
  13. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:2267–2276.
  14. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006;7:392–401.
  15. Toms SA, Ferson DZ, Sawaya R. Basic surgical techniques in the resection of malignant gliomas. *J Neurooncol* 1999;42:215–226.
  16. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005;366:985–990.
  17. van den Bent MJ, Carpentier AF, Barndes AA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2715–2722.
  18. Vuorinen V, Hinkka S, Farkkila M, Jaaskelainen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people—a randomised study. *Acta Neurochir (Wien)* 2003;145:5–10.

## REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL NEUROPATIEI DE TUNEL DE NERV MEDIAN

**Viorel Guranda**

Serviciul Neurochirurgie, Spitalul Regional mun. Bălți

### Summary

#### **Results of the surgical treatment of median nerves tunnel neuropathies**

In the majority cases management of median nerve compression in carpal channel comprises in dissection of its anterior wall—carpal ligament. That resulting in enlargement of space in carpal channel ant to decrease on intrachannel pressure. Our results indicating necessity of early decompression and neurectomy for better nerve regeneration. The best timing for surgical intervention is the period from 1 to 6 months onset of clinical symptoms.

Key words: tunnel neuropathies, surgical treatment.

### Rezumat

Scopul metodelor de tratament chirurgical al compresiei nervului median la nivelul canalului carpian este de a deschide peretele anterior al canalului carpian, care este reprezentat