

**ACTUALITĂȚI  
ÎN  
TUMORILE INTRACRANIENE**

Tehnoredactare: Ameluța Vișan  
Coperta: Angelica Mălăescu

---

Copyright © 2011  
Editura Universitară  
Director: Vasile Muscalu  
B-dul. N. Bălcescu nr. 27-33,  
Sector 1 , București  
Tel./Fax: 021 – 315.32.47 / 319.67.27  
www.editurauniversitara.ro  
e-mail: redactia@editurauniversitara.ro

---

EDITURĂ RECUNOSCUTĂ DE CONSILIUL NAȚIONAL AL CERCETĂRII  
ȘTIINȚIFICE DIN ÎNVĂȚĂMÂNTUL SUPERIOR (C.N.C.S.I.S.)

**Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României**  
**Actualități în tumorile intracraniene** / coord.: Alexandru  
Vlad Ciurea, Ștefan Mircea Iencean. - București : Editura  
Universitară, 2011  
Bibliogr.  
ISBN 978-606-591-049-2

I. Ciurea, Alexandru Vladimir (coord.)  
II. Iencean, Ștefan Mircea (coord.)  
616.831

© Toate drepturile asupra acestei lucrări sunt rezervate Editurii Universitare

---

Distribuție: tel/fax: (021) 315.32.47  
(021) 319.67.27  
comenzi@editurauniversitara.ro

---

ISBN 978-606-591-049-2

**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

<b>PREFAȚĂ</b> .....	5
<b>Capitolul I. CLASIFICAREA TUMORILOR INTRACRANIENE</b> .....	13
<b>Prof. dr. A.V. Ciurea, Dr. St. M. Iencean, Prof. dr. I. Poata</b>	
1. Definiție .....	13
2. Etiologie .....	13
3. Incidența .....	15
4. Clasificarea tumorilor intracraniene .....	17
5. Caracteristici imunohistochimice și genetice ale tumorilor intracraniene .....	22
<b>Capitolul II. MORFOPATOLOGIA TUMORILOR INTRACRANIENE</b> .....	31
<b>Prof. dr. A.V. Ciurea, Dr. M. Mitrică, Dr. A. St. Iencean</b>	
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
<b>Capitolul III. PATOLOGIE MOLECULARĂ ȘI GENETICĂ ÎN TUMORILE CEREBRALE PRIMARE</b> .....	44
<b>Dr. F. M. Brehar, Prof. Dr. A.V. Ciurea</b>	
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. Xantastrocitomul 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
<b>Capitolul IV. CELULELE STEM ȘI TUMORIGENEZA .....</b>	<b>84</b>
<b>Conf. Dr. D. Adam</b>	
1. Celulele stem: nomenclatură și caracteristici .....	84
2. Celule 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
<b>Capitolul V. HIPERTENSIUNEA INTRACRANIANĂ TUMORALĂ .....</b>	<b>102</b>
<b>Dr. St. M. Iencean, Prof. dr. A.V. Ciurea, Dr. A. St. Iencean</b>	
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
<b>Capitolul VI. SIMPTOMATOLOGIA TUMORILOR INTRACRANIENE .....</b>	<b>123</b>
<b>Prof. Dr. A.V. Ciurea, Conf. Dr. D. Mohan, Dr. M. Mitrică</b>	
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
<b>Capitolul VII. EXPLORAREA PARACLINICĂ .....</b>	<b>133</b>
<b>Prof. Dr. I. Poeta, Dr. St. M. Iencean, Dr. A. St. Iencean</b>	
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
 <b>Capitolul VIII. PRINCIPII DE TRATAMENT MODERN ÎN TUMORILE INTRACRANIENE</b> .....	143
<b>Dr. St. M. Iencean, Prof. Dr. A.V. Ciurea, Prof. Dr. I. Poata</b>	
1. Principii generale .....	143
2. Tratamentul chirurgical .....	144
3. Radioterapia .....	146
4. Chimioterapie .....	147
5. Terapii noi și experimentale .....	147
 <b>Capitolul IX. GLIOAME CU GRAD SCĂZUT DE MALIGNITATE</b> .....	152
<b>Dr. St. M. Iencean, Prof. Dr. A.V. Ciurea, Prof. Dr. I. Poata, Dr. A. St. Iencean</b>	
1. Caracteristici epidemiologice și histologice .....	152
2. Caracteristici clinice .....	154
4. Explorarea imagistică și tratamentul gliomelor low grade .....	160
 <b>Capitolul X. GLIOAME CU GRAD RIDICAT DE MALIGNITATE</b> .....	169
<b>Dr. St. M. Iencean, Prof. Dr. A.V. Ciurea, Prof. Dr. I. Poata, Dr. A. St. Iencean</b>	
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
 <b>Capitolul XI. MENINGIOAMELE INTRACRANIENE</b> .....	185
<b>Dr. St. M. Iencean, Prof. Dr. A.V. Ciurea</b>	
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

<b>Capitolul XII. ADENOAMELE HIPOFIZARE .....</b>	<b>204</b>
<b>Prof. Dr. I. St. Florian, Conf. Dr. Cristina Ghervan, Prof. Dr. S. Albu</b>	
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 hipersecție 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
<b>Capitolul XIII. TUMORILE REGIUNII PINEALE .....</b>	<b>261</b>
<b>Dr. Alexandru Tașcu, Prof. Dr. Alexandru Vlad Ciurea, Dr. Carmen Tașcu</b>	
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
<b>Capitolul XIV. SCHWANOMUL VESTIBULAR .....</b>	<b>282</b>
<b>Prof. Dr. Gorgan Radu Mircea</b>	
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
<b>Capitolul XV. TUMORILE DE TRUNCHI CEREBRAL .....</b>	<b>311</b>
<b>Prof. Dr. I. Șt. Florian, Dr. Bianca Pinte</b>	
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
<b>Capitolul XVI. TUMORILE DE FOSĂ POSTERIOARĂ .....</b>	<b>327</b>
<b>Prof. Dr. I. Șt. Florian, Dr. A. Oșlobanu, Dr. Zorinela Andrașoni, Dr. Bianca Pinteș, Dr. Sanda Florina Oșlobanu, Dr. Kiss Attila</b>	
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
<b>Capitolul XVII. METASTAZELE CEREBRALE .....</b>	<b>371</b>
<b>Conf. Dr. D. Adam</b>	
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 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 gupele 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 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.

**Tabelul 1.** Clasificarea OMS, 2007 a tumorilor sistemului nervos central

<b>Tumori ale țesutului neuroepitelial</b>	<b>Malignitate</b>
<i><b>Tumori astrocitare</b></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><b>Tumori oligodendrogliale</b></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 parenchimatoasă 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 epiteloide 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)	
psamomatos	
angiomatos	
microchistic	
secretant	
bogat în limfoplasmacite	
metaplastic	
cordoid	