

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Catedra Neurochirurgie

Valeriu TIMIRGAZ

STANDARDE, RECOMANDĂRI ȘI OPȚIUNI DE TRATAMENT
A TUMORILOR CEREBRALE GLIALE LA ADULȚI
(Recomandări metodice)

Chișinău

2018

Autori: Valeriu Timitgaz, d.h.ș.m., Conf. Univ.

Recenzenți: Vitalie Lisnic, d.h.ș.m., Prof. Univ.
Igor Gherman, d.ș.m., Conf. Univ.

În pofida succeselor considerabile obținute în microchirurgie, gradul de invalidizare a pacienților cu gliome cerebrale rămîne a fi înalt, iar supraviețuirea, din păcate, de scurtă durată. Pînă la momentul de față nu este elaborată o strategie netă de tratament a pacienților cu tumori neuroectodermale.

Lucrarea propusă pentru aprobare se referă la capitolul tumorilor cerebrale gliale din domeniul neurooncologiei, capitol care pînă la momentul de față rămîne deschis în privința tratamentului rațional a acestei patologii cu grad înalt de invalidizare. Autorii prezintă laconic noțiuni generale despre tumori gliale, clasificare contemporană a acestora.

Urmează o expunere detaliată a metodelor de investigare preoperatorie inclusiv a celor performante, ceea ce dă dovadă de cunoaștere perfectă a materiei. Capitolul tratamentului chirurgical și adjuvant sunt expuse atît în mod general pentru tumori gliale cît și în particular pentru fiecare tip histologic. Sunt prezentate metodele intraoperatorii de ghidare menite să sporească calitatea tratamentului chirurgical.

Tot materialul este clar sistematizat pe categorii (standard, recomandare, opțiune) ceea ce corespunde cerințelor internaționale contemporane și la sigur vor majora calitatea asistenței medicale neurooncologice în Republica Moldova.

Lucrarea este recomandată studenților, rezidenților, neurologilor, neurochirurgilor, oncologilor.

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. Noțiunea de tumoare glială încadrează un grup heterogen de tumori, particularitățile biologice, tratamentul și prognoza cărora pot varia semnificativ. În prezent prin tumori gliale se subînțeleg tumori ce provin din celulele astrocitare și oligodendrogliale.

Clasificarea morfologică a tumorilor gliale

Diagnosticul morfologic al tumorilor gliale se va formula conform clasificării OMS, 2016.

Extras din clasificarea morfologica a tumorilor cerebrale, OMS, 2000

Tip de tumoare	Grad de malignizare	Cod morfologic
1. Astrocitare:		
a) Astrocitom pilocitar		9421
b) Astrocitom subependimar gigantocelular	I	9384
c) Astrocitom pleomorf		9424
d) Astrocitom difuz		
-fibrilar		9420
-protoplasmatic	II	9410
-hemistocitic		9411
e) astrocitom anaplastic	III	9401
f) glioblastom	IV	9440
2. Oligodendrogliale:		
a) Oligodendrogliom	I-II	9450
b) Oligondendrogliom 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, neuroblastare, 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. Deasemenea se va aborda în mod particular tactica de tratament a tumorilor gliale supra- și infratentoriale, în special a celor de trunchi cerebral.

Pronostic

Diagnosticul histologic în conformitate cu clasificare 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, vârsta pacientului, starea general (conform gradării Karnofsky), gradul de exprimare a sindromului HIC, maladii asociate. Toți acești factori pot influența asupra selectării tacticii de tratament.

Noțiuni

Scopul lucrării date este elaborarea protocoalelor de tratament a pacienților cu tumori gliale. Aceste protocoale vor servi drept ghid practice pentru neurochirurgi și medicii 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 – Chișinău. Se vor aborda în mod aparte noțiunile de “standard” și “recomendare”.

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 nerandomizateprospective cu lot mare de studio, în caz că rezultatele acestora coincid.

Recomandarea reprezintă o totalitate de măsuri diagnostic 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 necesarăconfirmarea acestora în studii prospective randomizate.

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

Principii generale de diagnostic și tratament a tumorilor gliale

1. Diagnosticul

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

Drept standart de investigare preoperatorie este RMN nativă și cu contrast în trei incidențe și trei regimuri (T1, T2 și flair). În cazurile când este imposibilă efectuarea RMN, pacientul va fi examinat prin CT (nativ și cu contrast) (opțiune). Deasemenea pot fi efectuate investigații suplimentare: RMN funcțională, RMN de

difuzie, RMN de perfuzie, RMN-spectroscopia (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. În cazurile când conform datelor RMN și CT se suspectă o tumoare bogat vascularizată se va efectua și panangiografia cerebrală (opțiune).

În perioada postoperatorie este obligatorie efectuarea CT nativă și cu remediu de contrast (standard) cât și RMN 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 staționarelor neurochirurgicale ce corespund acestor cerințe.

2. Tratamentul

Metodele standarte de tratament a pacienților cu tumori gliale sunt reprezentate, în prezent, de tratament operator, radioterapie și chimioterapie. 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.

2.1. Examinarea histologică

Toate cazurile de tumori gliale vor fi verificate histologic (standart). Diagnosticul histologic va fi stabilit în baza cercetărilor microscopice în concordanță cu clasificarea morfologică a tumorilor (OMS - 2016) (4). (standard).

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

2.2. Tratamentul chirurgical

Indicațiile către tratamentul chirurgical cât și operabilitatea se stabilesc dependent de vârsta pacientului, starea generală, localizarea anatomică a tumorii și accesibilitatea chirurgicală a acestora. 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 cât mai radicală, dar fără risc funcțional (recomandare). Abordul unanim acceptat este cel osteoplastic. Procedura de ablație va subînțelege respectarea tehnicilor neurochirurgiei și folosirea utilajului optic (standard). Pentru determinarea exactă a localizării tumorilor non - corticalizate, vizualizarea hotarelor acestora cât și aprecierea gradului de ablație se va folosi ultrasonografia intraoperatorie (recomandare). Dura mater va fi suturată ermetic (la necesitate se va efectua plastie) (standard). La necesitate pot fi utilizate monitoring electrofiziologic, proceduri performante de neuronavigare (recomandare).

Biopsia stereotaxică (recomandare) se va utiliza în cazuri ce necesită diagnosticdiferencial 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 creșteretumorală, localizare bilaterală cu implicarea corpului calos, implicarea structurilor liniei medii).

În unele cazuri (pacienți vârstici, 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).

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 capteazăintens remediul de contrast) (recomandare).

2.3.Radioterapia și radiochirurgia

Terapia cu raze este un component de bază în tratamentul pacienților cu tumori gliale. Cure 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.

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

Se va tinde spre o micșorare posibilă 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 (Gama - knife) care subînțelege iradiere fracționată doar a procesului patologic (opțiune).

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

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

2.4. Chimioterapia

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

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

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).

2.5. Tratamentul simptomatic

Remediile de bază cu efect antiedem pentru pacienții cu tumori gliale sunt corticosteroizii (dexametazon, prednizolon) (standard) cât și salureticile (furosemid), diureticile osmotice (manitol) (recomandare). Dozele se stabilesc individual dependent de manifestările fizicale și datele neuroimagistice (recomandare).

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 anticomital. În caz de prezență a crizelor comițiale se vor administra remedii anticonvulsivante atât pre- cât și postoperator (standard). Medicația antiepileptică poate fi, deasemenea, indicată cu scop profilactic la pacienții cu gliome în lipsa crizelor (recomandare).

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

Medicația anticoagulantă. Pentru prevenirea TEAP, din ziua 3-a postoperator se indică remedii din grupa heparinei cu masă moleculară mică (fraxiparin, fragmin) (opțiune).

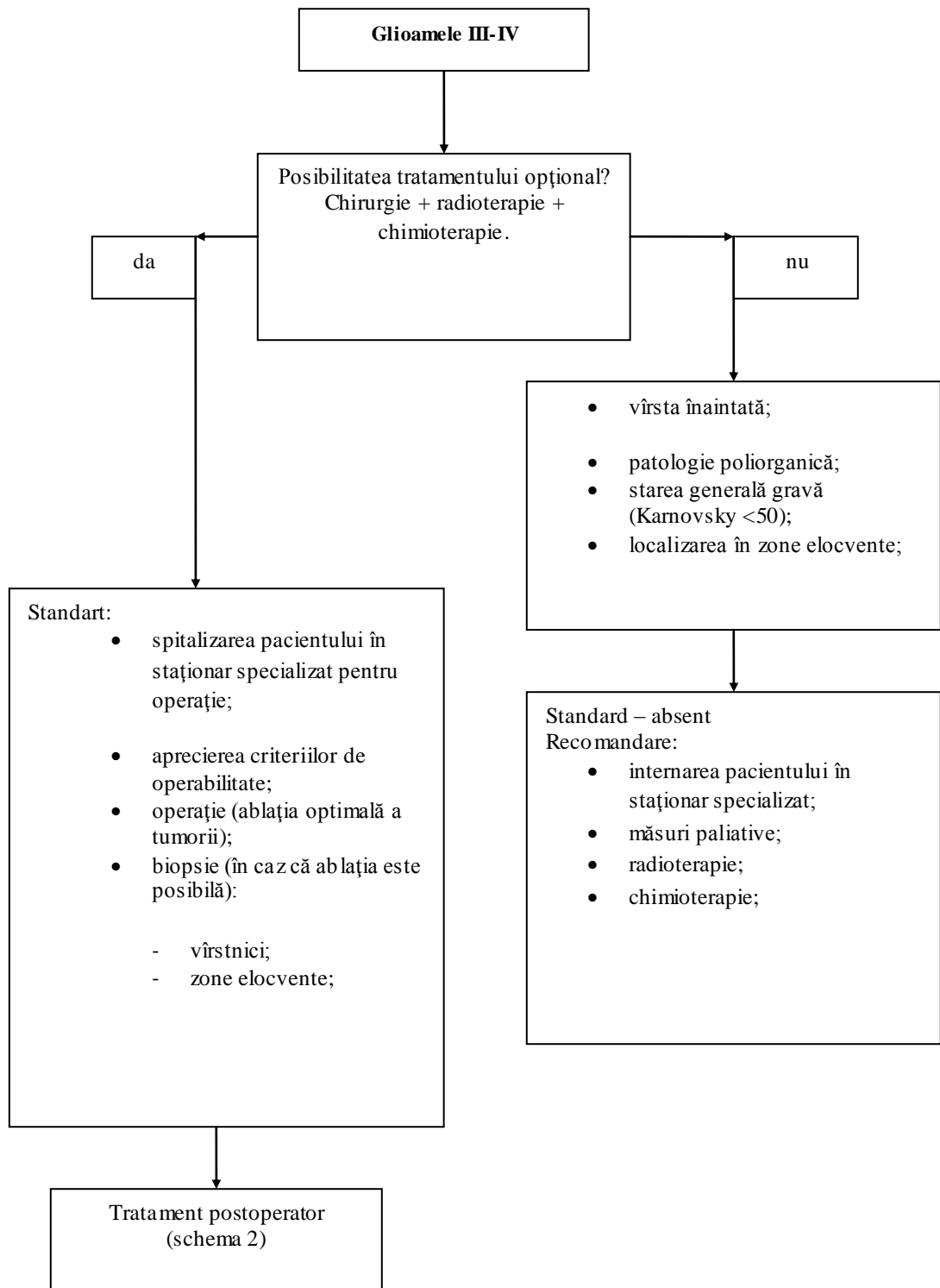
Diagnosticul și tratamentul diverselor variante morfologice de tumori intracerebrale

Urmează tactica de tratament în dependență de diagnosticul histologic. Sunt prezentate algoritmele de tratament.

Cu scop de asigurare a unui tratament complex a pacienților cu gliome 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).

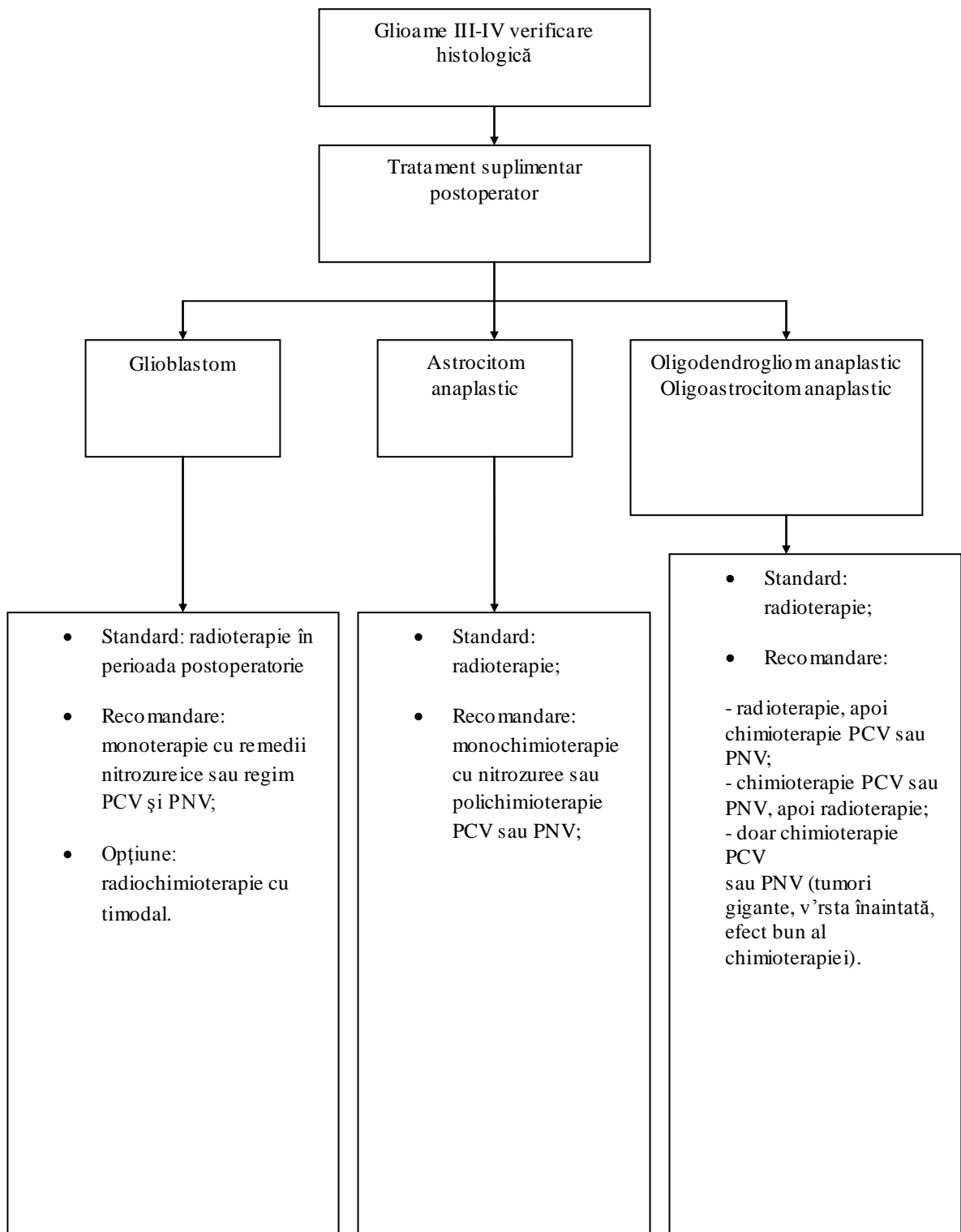
În cadrul examinării momentul cheie în tactica de tratament este aprecierea posibilității asigurării tratamentului optimal. Prin tratament optimal se subînțelege efectuarea radio- și (sau) chimioterapiei după ablația tumorii sau după verificarea variantei histologice prin biopsie stereotactică. Ablația este mai preferabilă, posibilitatea efectuării acestora 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).

Glioamele cu grad III-IV de malignizare. Management inițial. Schema 1



Tratamentul gliomelor de grad III-IV după verificarea histologică este prezentat în schema 2.

Gliome III-IV. Tratament postoperator. Schema 2.



Pentru pacienți cu glioblastoame, astrocitoame anaplastice, oligodendroglioame anaplastice, oligoastrocitoame anaplastice terapia cu raze este drept standard. Chimioterapia în regim PCV, PNV sau ca monoterapie cu derivate nitrozureice va fi indicată după radioterapie în caz de astrocitom anaplastic

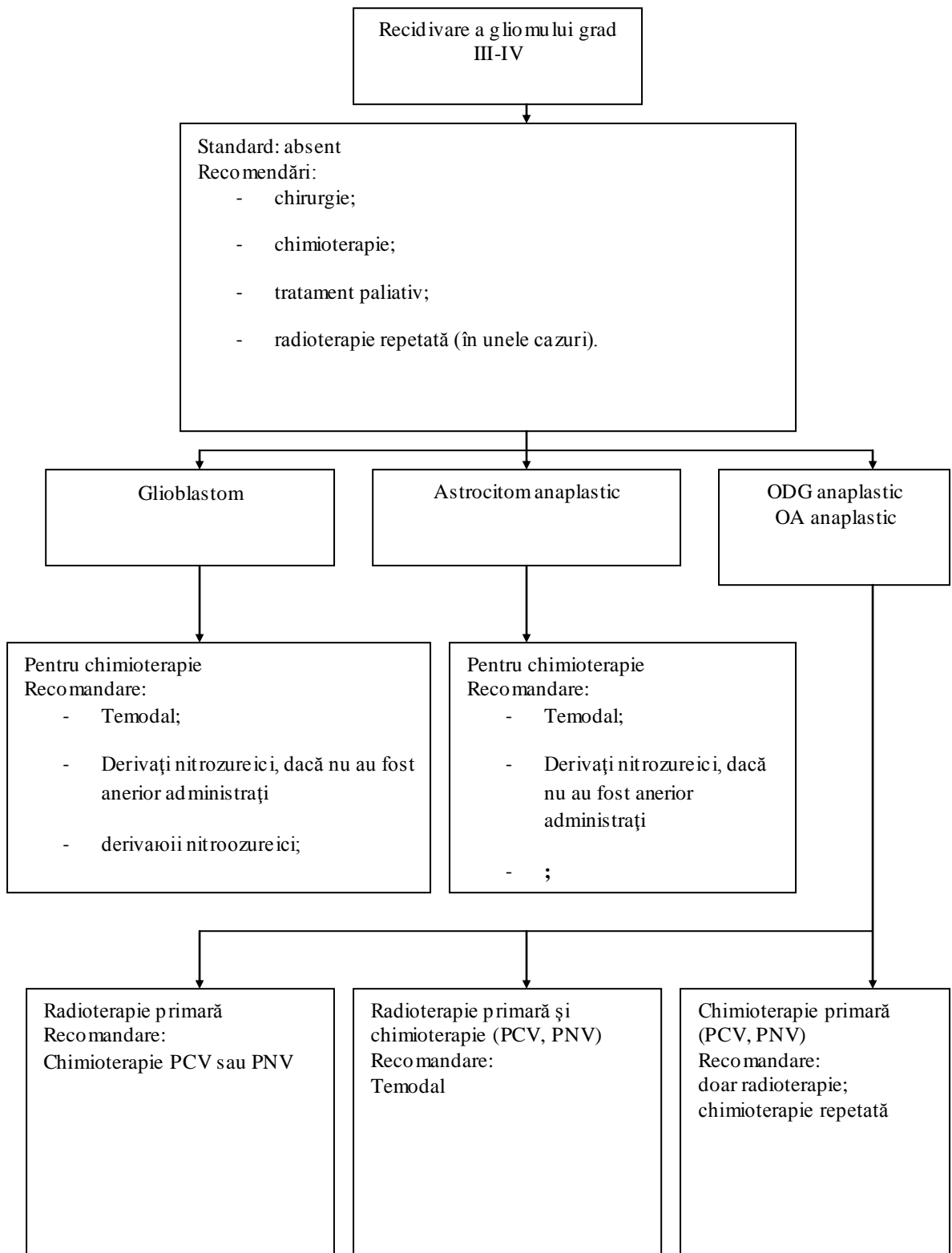
(opțiune) și poate fi recomandată pacienților cu glioblastoame (recomandare). Tratamentul chimioterapic combinat cu utilizarea timodalului poate fi indicată ca primă opțiune în tratamentul postoperator al pacienților cu glioblastoame (opțiune). Deoarece ODG și ODG anaplastice sunt tumori sensibile la chimioterapie, în asemenea cazuri în perioada postoperatorie poate fi indicată atât radio- cât și chimioterapia (PCV/PNV) (recomandare). În caz de efect remarcabil al chimioterapiei tratamentul cu raze poate fi lăsat drept metodă de tratament pentru recidivare (recomandare).

În unele cazuri (tumori gigante, vîrstă înaintată, efect bun al chimioterapiei) radioterapia poate fi omisă din management (recomandare). Indicarea radio- și chimioterapiei la pacienți cu indicile Karnovsky mic în perioada postoperatorie se apreciază în mod individual (opțiune).

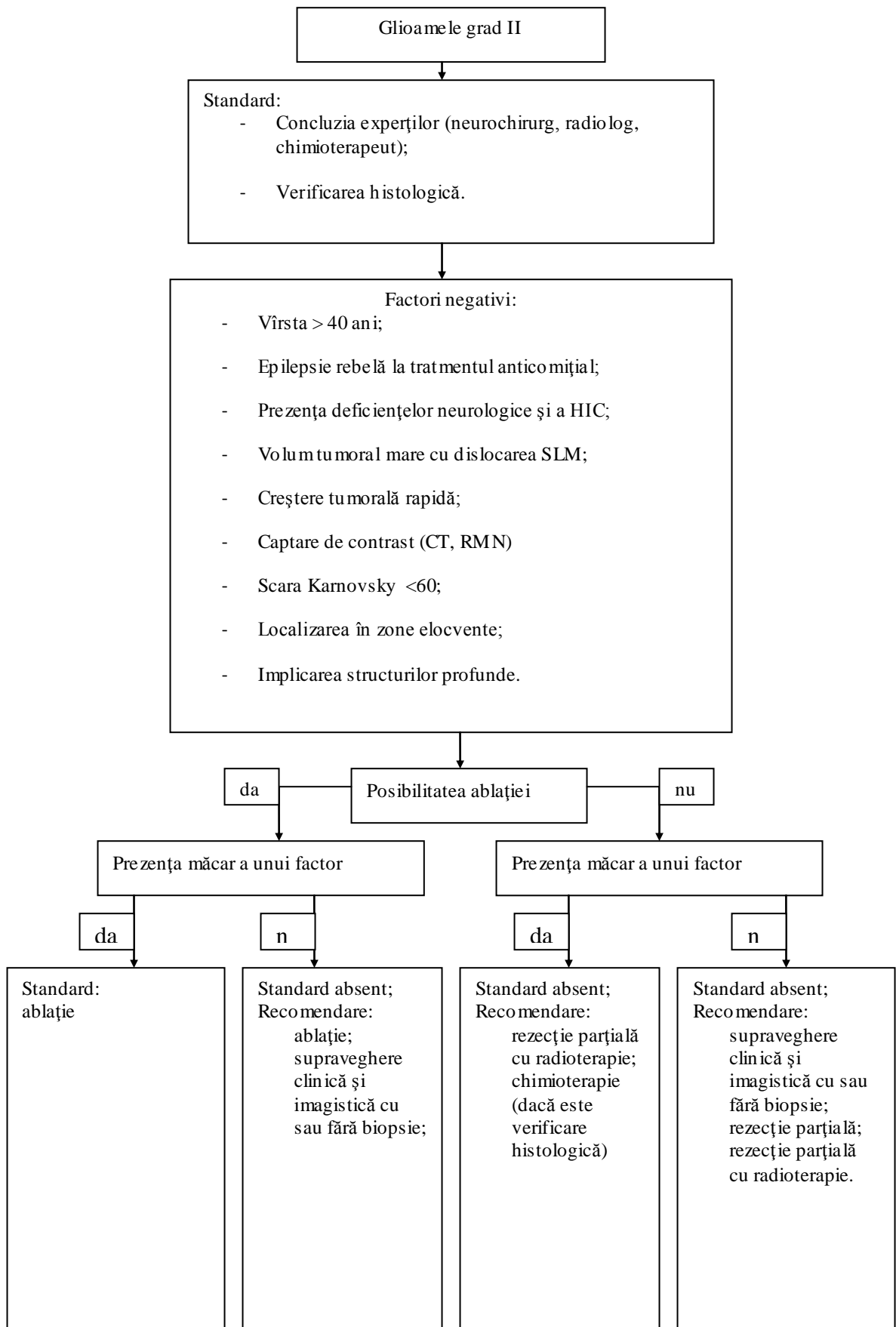
Opțiunile de tratament a pacienților cu gliome maligne recidivante sunt prezentate în schema 3.

Nu există o abordare standardă în tratament. Pot fi selectate: chirurgia repetată, chimioterapia (locală sau sistemică), radioterapie repetată și terapie paliativă. Indicațiile pentru operații se vor discuta în consilii multidisciplinare (opțiune). În unele cazuri poate fi propusă radioterapie repetată, reprezentată de radioterapie standardă sau iradiere stereotactică (opțiune).

Dacă s-a selectat chimioterapia, ca recomandare este indicat timodalul (recomandare). De asemenea pot fi indicați derivații nitrozureici (în caz că nu au fost anterior administrați) (recomandare). În caz de ODG și OA anaplastice tactica depinde de schema anterior aplicată. În caz de indicare a radioterapiei se vor administra PCV (recomandare); în caz că s-a folosit radioterapia și chimioterapia PCV atunci de elecție este tratamentul cu temodal (recomandare). În caz că s-a folosit doar chimioterapia PCV se va indica radioterapie (recomandare). Dacă radioterapia nu a fost efectuată (în special la pacienții vîrstnici, tumori gigante) poate fi propusă schema PCV apoi temodal (opțiune).



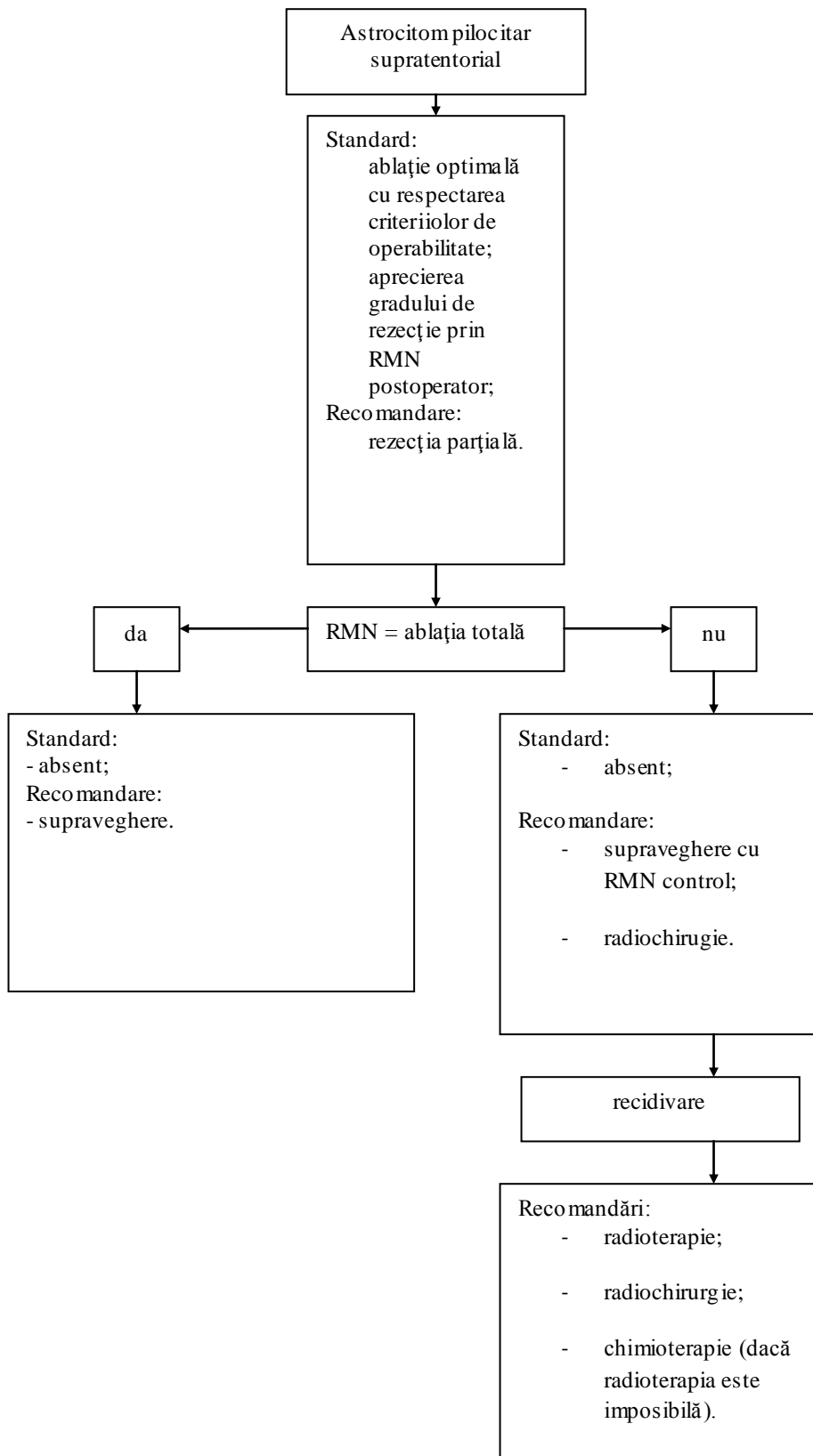
Gliomele de grad II. Schema 4



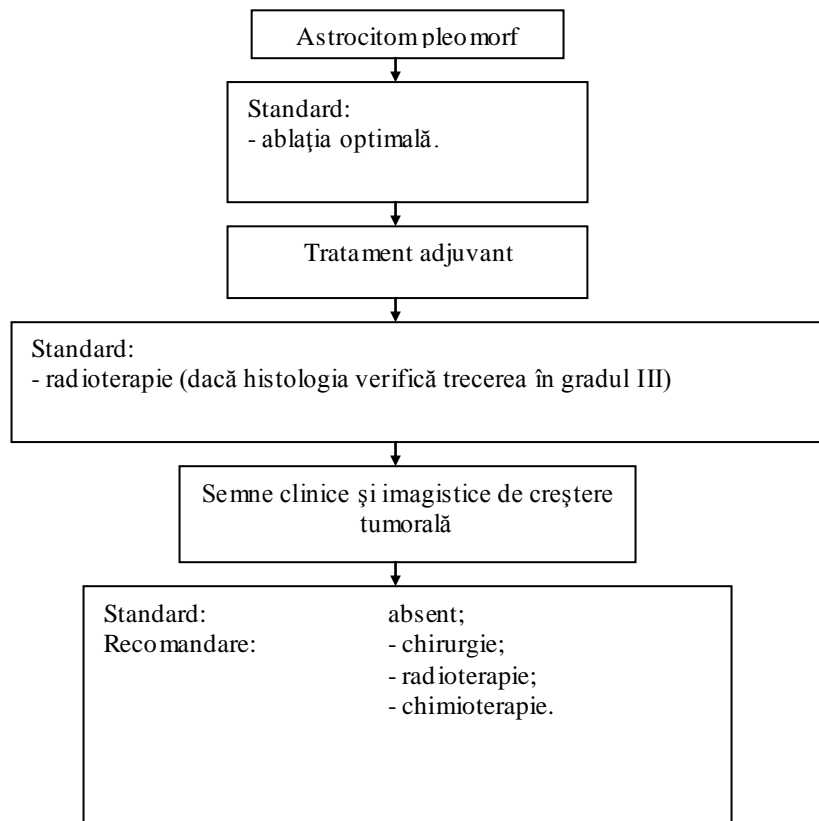
La pacienți cu glioame de grad II pot fi prezente manifestări minore ale afecțiunii timp îndelungat fără semne de progresare a maladiei. Tratamentul are

scop de preîntâmpinare a transformării acestor tumori în forme anaplastice. Drept factori nefavorabili de pronostic pot servi: vârsta >35-40 ani, scor Karnovsky mic, semne de HIC, volum tumoral mare, localizarea tumorii în centrii vitali, captarea de contrast la RMN. Printre metodele de tratament a gliomelor de grad II pot fi enumerate: rezecție totală și subtotală, radioterapie cu o doză sumară de 50-54 Gr. Chimioterapia este indicată în caz de ODG. Tactica de tratament depinde de aprecierea criteriilor de operabilitate, luând în considerație prezența sau absența factorilor predispozanți. Drept standard este ablația tumorii (în caz că e posibilă) în prezența măcar a unui factor nefavorabil de pronostic.

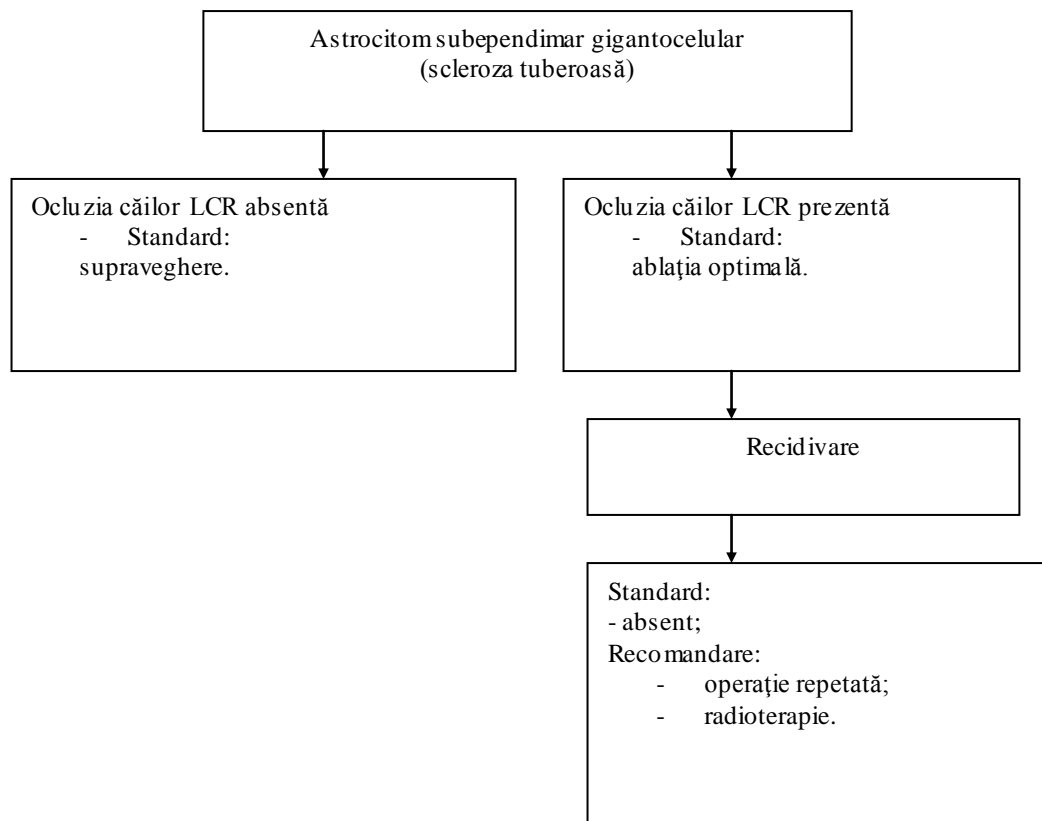
În caz de lipsă a factorilor nefavorabili este indicată biopsia sau doar supravegherea (recomandare). Dacă rezecția optimală este imposibilă, chiar în prezența factorilor nefavorabili, se efectuează rezecția parțială cu o ulterioară radio- sau chimioterapie (recomandare). Terapia cu raze și chimioterapia se indică doar după verificarea histologică. În caz de lipsă a factorilor nefavorabili în asocieră cu posibilitatea de efectuare a ablației totale standard nu există. Pacienții pot fi supravegheați în timp cu sau fără verificarea histologică (recomandare). Poate fi de asemenea propusă ablația totală sau biopsie cu o supraveghere ulterioară (recomandare).



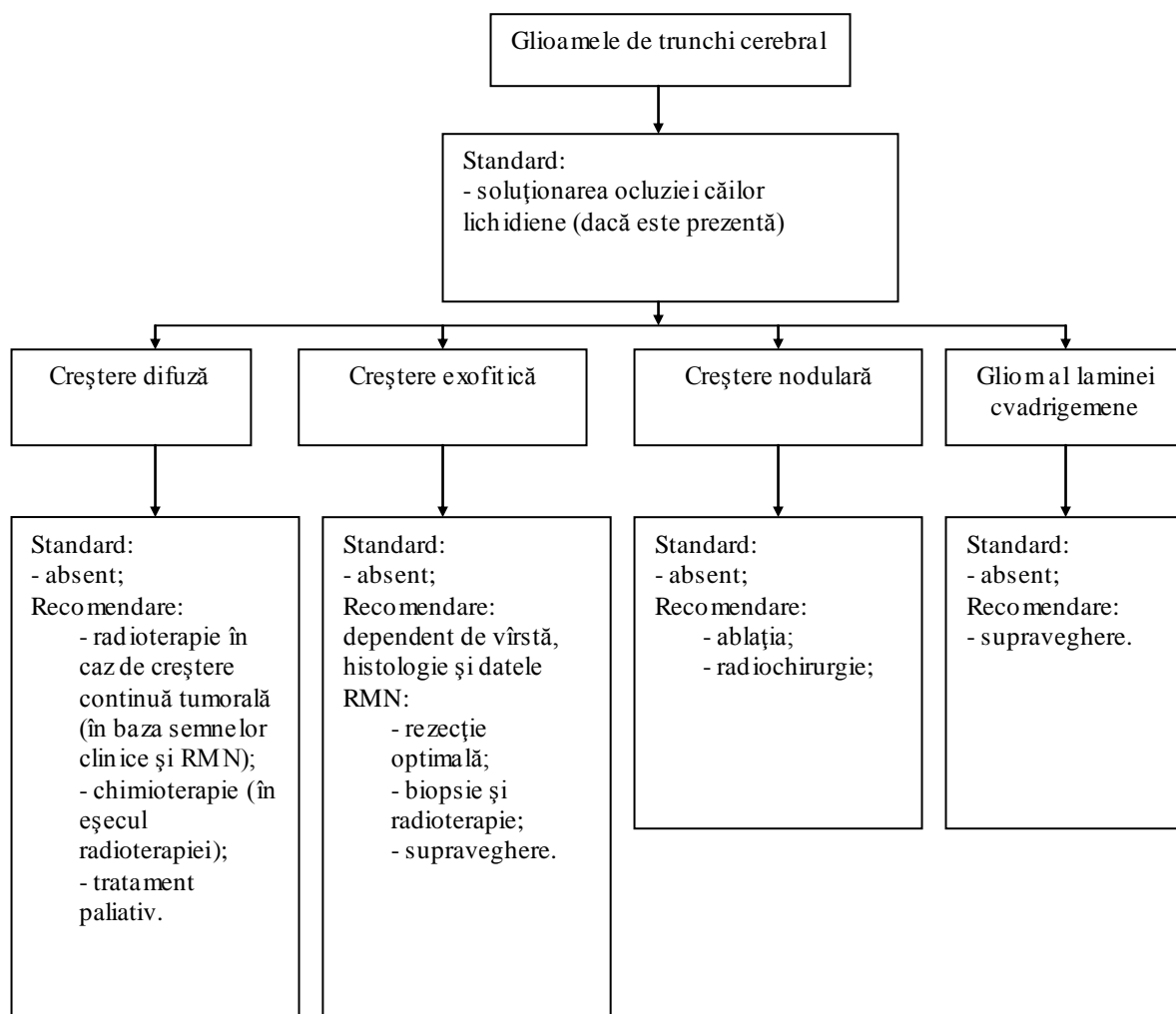
Xantastrocitom pleomorf. Tratament. Schema 6



Astrocitom subependimar gigantocelular (scleroza tuberoasă). Schema 7



Glioamele de trunchi cerebral. Schema 8



Gliomatoza cerebrală

În caz de gliomatoză pot fi abordate: chimioterapia, supravegherea (dacă sunt absente semnele clinice) și radioterapie dependent de situația clinică, rezultatele neuroimagistice și decizia specialiștilor în domeniu (recomandare). Drept metodă optimală de tratament este rezecția în cazurile operabile (standard). În caz de determinare a semnelor de anaplazie se indică radioterapia cu o ulterioară supraveghere clinică și imagistică; în caz de recidivare se efectuează operație repetată și/sau radioterapie și/sau chimioterapie (recomandare).

De regulă aceste tumori sunt o manifestare a sclerozei tuberoase.

De obicei nu se constată progresare a creșterii tumorale. În caz de ocluzie a căilor LCR cel mai optimal tratament este ablația (standard). În caz de recidivare se efectuează operație repetată sau radioterapie (recomandare).

Glioamele de trunchi cerebral

Drept standard este soluționarea hidrocefaliei prin efectuarea operațiilor de șuntare (VCS III endoscopică sau ȘVP) sau prin operație de ablație (în caz de creștere exofitică). Standarde de tratament antitumoral în cazuri de glioame cerebrale nu există. În caz de creștere difuză poate fi indicată radio- sau chimioterapia (recomandare). Pentru unii pacienți este recomandat tratament paliativ (opțiune). În caz de creștere exofitică se efectuează biopsie sau ablația tumorii (recomandare). Ulterior, dependent de rezultatul histologic, vîrstă și radicalitatea operației se indică radio- și/sau chimioterapia (recomandare). În caz de glioame a lamei cvadrigeme după soluționarea hidrocefaliei se efectuează o supraveghere clinică și RMN. În caz de forme nodulare de creștere poate fi aplicată radiochirurgia (opțiune).

Concluzie: În baza strategiilor expuse de tratament a tumorilor cerebrale gliale propunem crearea recomandărilor metodice de tratament a acestor afecțiuni.

Bibliografie

1. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. - М., 2001.
2. Frappaz D., Chinot O., Batallard A. et al. Summary version of the standards, options and recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma (2002) // Br. J.Cancer. - 2003. - Vol. 89. - Suppl. - P. S73-S83.
3. Kleihouse P., Cavanee W. K. World Health Organization Classifications of Tumors: Tumors of the Nervous System - Pathology and Genetics. - Lyon, 2016.
4. Norwalk S. et al. The Practice of Medicine: A Self-Assessment Guide. - New York, 2011.
5. Woolf S. H. Practice guidelines: a new reality in medicine. I. Recent developments // Arch. Intern. Med. - 2000. - Vol. 150. - P. 1811-1818.

6. Woolf S. H. Practice guidelines, a new reality in medicine. II. Methods of developing guidelines // Arch. Intern. Med. - 2016. - Vol. 152, N 5. - P. 946-952.

7. Woolf S. H. Practice guidelines: a new reality in medicine. III. Impact on patient care // Arch. Intern. Med. - 2015. - Vol. 153, N 23. - P. 2646-2655.