

Universitatea de Medicină și Farmacie  
CRAIOVA  
Școala Doctorală

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI  
TRATAMENTUL TUMORILOR CEREBRALE

Conducător de doctorat,  
Prof. Univ. Dr. Anica Dricu

Student-Doctorand  
Popescu V. Oana Maria (Neamțu)

2013

## Cuprins

### Introducere

### I.Stadiul cunoașterii

Capitolul 1 Epidemiologia tumorilor cerebrale.....	1
Capitolul 2 Etiopatogenia tumorilor cerebrale.....	1
Capitolul 3 Clasificarea tumorilor cerebrale.....	2
Capitolul 4 Histopatologia tumorilor cerebrale.....	2
Capitolul 5 Diagnosticul tumorilor cerebrale.....	2

### II.Contribuții proprii

1.Obiective.....	3
2. Pacienți și metode.....	3
2.1. Pacienți.....	3
2.2. Metode.....	4
2.3. Analiză statistică.....	4
2.4. Culturi celulare.....	4
3.Rezultate.....	5
3.1.Distribuția tumorilor cerebrale .....	5
3.2 Corelațiile dintre tipurile de tumori cerebrale și valorile glicemiei.....	5
3.3.Corelațiile dintre tipurile de tumori cerebrale și valorile insulinei.....	6
3.4. Evaluarea efectului citotoxic al AG556 în combinație cu temozolamida asupra celulelor tumorale de glioblastom.....	6
4.Discuții.....	7
5.Concluzii.....	11
6.Bibliografie.....	12

**Cuvinte cheie: tumori cerebrale, distribuție geografică, glicemie, insulină, inhibitor EGFR**

## Introducere

Tumorile cerebrale reprezintă aproximativ 1,4% din toate cazurile de cancer și 2,3% din totalul deceselor legate de cancer (American Cancer Society, 2000), iar analiza datelor înregistrate precum și studiile epidemiologice la nivel mondial indică o creștere a incidenței și prevalenței în ultimii ani.

În țara noastră, incidența tumorilor cerebrale considerate maligne este de 4,3/100 000 locuitori, ele constituind 2% din totalitatea neoplaziilor la adult, contribuind la mortalitatea generală cu 4,65/100 000 locuitori. De asemenea, tumorile cerebrale maligne constituie 3% din totalitatea bolilor sistemului nervos. (Iacob G.et. al.2004).

În România din păcate nu există un Registru Național de Tumori Cerebrale și nu există studii statistice pentru a confirma acest lucru deși diverse studii naționale sugerează că numărul pacienților cu tumori cerebrale a crescut.

Statistica noastră s-a realizat pe 262 de cazuri, ceea ce este un număr foarte mic, dar având în vedere faptul că nu există un alt studiu statistic în domeniu până acum, sperăm că acest studiu ar putea reprezenta un model pentru un studiu mai mare în viitor.

## I. STADIUL CUNOAȘTERII

**Capitolul 1- Epidemiologia tumorilor cerebrale** - oferă date despre incidența și prevalența tumorilor cerebrale la nivel mondial, despre distribuția în funcție de vârstă, sex, istoric familial, factori genetici dar și informații cu privire la principalii factori de risc incriminați și influența acestora în procesul de carcinogeneză: radiații ionizante, câmpuri electromagnetice, telefonie mobilă, factori alimentari, industria și ocupația, virusuri.

**Capitolul 2- Etiopatogenia tumorilor cerebrale** – prezintă importanța existenței unui protocol comun bazat pe clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), ce include recomandări relevante pentru tumorile cerebrale deoarece, în ultimii ani, dificultatea în a pune un diagnostic corect pentru anumite subtipuri de tumori cerebrale a primit o atenție considerabilă în comunitatea neuropatologică (Coons SW et al 1997).

**Capitolul 3- Clasificarea tumorilor cerebrale** - oferă informații despre prima clasificare a tumorilor cerebrale realizată de Bailey și Cushing în 1926 ce pornea de la faptul că toate tumorile cerebrale au origine embrionară subliniind că tumorile cu celule diferențiate au o progresie lentă iar cele cu celule nediferențiate sau slab diferențiate au un grad al malignității mai ridicat, progresie rapidă și o rată a recidivelor postoperatorii foarte ridicată. Această clasificare inițial cuprindea 14 grupe și ulterior a fost redusă la 10 grupe, Bailey eliminând tumorile rare din clasificare. Totodată în acest capitol este redată clasificarea în detaliu propusă de OMS pentru tumorile sistemului nervos.

**Capitolul 4- Histopatologia tumorilor cerebrale** – prezintă cele mai frecvente tipuri de tumori cerebrale din punct de vedere histologic, acestea fiind: a) tumorile neuroepiteliale din care fac parte tumorile gliale (tumori astrocitare, tumori oligodendrogliale, gliome mixte, tumori ependimale, tumori neuroepiteliale de origine incertă) tumorile neuronale și tumorile neuronal-gliale mixte, tumorile non gliale (tumorile embrionare, tumorile plexului cordoid, tumorile parenchimale pineale); b) tumorile meningeale; c) tumorile cu celule germinale; d) tumorile regiunii selare; e) tumorile cu histogeneză incertă; f) tumorile nervilor periferici; g) tumorile metastatice.

**Capitolul 5- Diagnosticul tumorilor cerebrale** – prezintă manifestările clinice generale precum cefaleea, convulsiile, greața și vărsăturile, sincopa, disfuncții cognitive dar și manifestările clinice focale: fatigabilitate, pierdere senzorială, afazia, disfuncția vizuală spațială. Totodată în acest capitol sunt redate date despre diagnosticul neuroimagistic deoarece este modalitatea de bază de diagnostic în evaluarea tumorilor cerebrale. Aceste evaluări sunt critice pentru planificarea preoperatorie, oferind adesea informații despre etiologia unei leziuni tumorale.

## II. CONTRIBUȚII PROPRII

### **1. Obiective**

Tumorile cerebrale reprezintă un grup complex de afecțiuni maligne, care rămâne o provocare importantă de sănătate la nivel mondial. Studiile arată că incidența tumorilor cerebrale este foarte variată în rândul populației. Diverse studii naționale sugerează că numărul pacienților cu tumori cerebrale a crescut și în spitalele din România, dar, din păcate, nu există un registru național de tumori cerebrale și nu există studii statistice pentru a confirma acest lucru.

Un prim obiectiv al studiului nostru a constat în estimarea incidenței tumorilor cerebrale în relație cu tipul histologic, vârsta, genul, mediul rural sau urban și aria geografică.

Până în prezent, există puține date care să demonstreze relația dintre sindromul metabolic sau componentele acestuia, cu diferite tipuri de tumori cerebrale. Datorită faptului că o componentă importantă a sindromului metabolic este hiperglicemia am considerat importantă ipoteza că hiperglicemia ar putea promova creșterea tumorii.

Din acest motiv un alt obiectiv al studiului nostru a constat evaluarea și identificarea unei posibile corelații dintre nivelurile de glucoză, nivelul de insulină și diferite tipuri de tumori cerebrale.

Glioblastomul este cea mai frecventă tumoră cerebrală, cu o incidență maximă atinsă la vârste cuprinse între 45 și 70 de ani. În practica curentă nu există nicio terapie eficientă împotriva glioblastomului, tratamentul convențional fiind cel chirurgical, asociat cu radioterapie externă și chimioterapie. Progresele realizate în ultimii ani în domeniul neuro-oncologiei moleculare, au demonstrat că receptorii factorilor de creștere prezintă alterații majore în tumorile cerebrale. De aceea, un alt obiectiv al studiului actual a fost investigarea potențialului terapeutic al unui inhibitor de EGFR, ca tratament single și în combinație cu temozolamida în tratamentul glioblastomului.

### **2. Pacienți și metode**

#### **2.1. Pacienți**

În perioada 2006-2012 la Spitalul Bagdasar Arseni din București, Departamentul Neurochirurgie a fost înregistrat un număr de 262 de pacienți diagnosticați cu tumori

cerebrale. Toți pacienții diagnosticați cu tumori cerebrale primare sau metastaze care au fost supuși unei intervenții chirurgicale cu rezecția totală sau parțială a tumorii au fost incluși în studiul nostru. Diagnosticul de tumoră cerebrală primară sau metastaze cerebrale a fost stabilit pentru toți pacienții din studiul nostru pe baza datelor clinice, pe rezultatele examenelor neuroimagistice și a examenului anatomo-patologic. Utilizând programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) s-a realizat o bază de date în care au fost descărcate datele generale despre pacienți: (vârstă, sex, zona de proveniență, apartenența la mediul urban sau rural), date clinice în momentul diagnosticului, data intervenției chirurgicale, examenul histologic, localizarea tumorală, determinările biochimice în momentul internării.

## **2.2. Metode**

Probele de sânge au fost recoltate de la pacienții cu tumori cerebrale dimineata à jeun prin puncție venoasă. Plasma necesară determinării glicemiei și insulinei a fost obținută în urma centrifugării probelor timp de 15 minute la 3500 rotații/minut în interval de maxim 1 oră de la momentul recoltării și apoi depozitată la  $-150^{\circ}\text{C}$  până la testarea următoare.

## **2.3. Analiza statistică**

Analiza statistică a fost realizată de către Departamentul de Biostatistică de la Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, România, folosind Microsoft Excel (Microsoft Corp, Redmond, WA, Statele Unite ale Americii), împreună cu XLSTAT pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța). Pentru a testa normalitatea datelor am folosit testele Anderson-Darling și Shapiro-Wilk.

## **2.4. Culturi celulare**

Linia celulară GB1B a fost etablată din tumori cerebrale grad IV, la Spitalul Clinic de Urgență Bagdasar Arseni din București, în concordanță cu procedurile standard. (Ponten J et al 1978)

Celulele au fost cultivate în recipiente de culturi celulare, în mediu Minimum Essential Modified (MEM), suplimentat cu 10% ser fetal bovin (FBS), 2mM glutamină și antibiotice (100UI/ml penicilină și 100UI/ml streptomycină), în incubator umidificat la  $37^{\circ}\text{C}$ , 95%O<sub>2</sub> și 5%CO<sub>2</sub>. Receptorul EGFR a fost inhibat cu AG556. În vederea investigării efectului inhibitorului, celulele au fost tratate cu AG556 în concentrații de 1,

5 și 10  $\mu\text{M}$ , perioade diferite de timp. Temozolomida a fost administrată în doze unice de 1 și 5  $\mu\text{M}$ . În studiu au fost incluse și grupuri de control, celulele fiind tratate numai cu substanțele folosite pentru diluție.

### **3.Rezultate**

#### **3.1.Distribuția geografică a tumorilor cerebrale**

Din analiza statistică se poate observa că pe primul loc din punct de vedere al incidenței tumorilor cerebrale este Muntenia (29,39), urmată de zona București Ilfov (24,43). În Oltenia (12,21), Dobrogea (12,21), Moldova (12,98) și Transilvania (4,96) incidența tumorilor cerebrale este crescută, în Bucovina (2,29) incidența este scăzută iar în Maramureș(0,76), Crișana(0,38) și Banat (0,38) incidența este foarte scăzută. Se remarcă o ușoară creștere a numărului de cazuri de gen masculin (135 cazuri/51.53%), comparativ cu sexul feminin (127 cazuri/48.47%) asociat cu o predominanță a gliosarcomului și meningiosarcomului (100%) și a meduloblastomului (80%) la bărbați. și o predominanță a schwanoamelor (66,67%) la femei. În ceea ce privește distribuția în funcție de mediul de proveniență se remarcă un procent mai mare în mediul urban (184 cazuri/69.17%) decât în mediul rural (77 cazuri/28.95%). Repartiția tumorilor cerebrale în funcție de grupa de vârstă se remarcă o incidența maximă a cazurilor pentru grupa de vârstă 55-64 ani (31,68%), urmată de grupa de vârstă 45-54 ani (20,61%).

#### **3.2 Corelații dintre tumorile cerebrale și valorile glucozei plasmaticice**

În urma determinării valorii glicemiei plasmaticice am constatat că 47.94% din cei 262 de pacienți studiați, au avut valori ridicate ale glucozei plasmaticice. O altă direcție de cercetare a constat în stabilirea corelațiilor dintre tipurile de tumori cerebrale și glicemie. Valorile p corespunzătoare au fost mai mari de 0,05 fapt ce indică că nu există diferențe semnificative ale valorilor glicemiei în funcție de tipurile histologice.

Deși 47.94% dintre cei 262 de pacienți studiați au prezentat valori ale glicemiei plasmaticice peste 105mg/dl nu am găsit nicio diferență statistică între valorile medii ale glicemiei serice din diferitele tipuri de tumori cerebrale.(metastaze cerebrale, astrocitom, glioblastom, meningiom)

Pentru că nu am constatat diferențe statistice la nivel global, nu am efectuat niciun test post-hoc pentru compararea posibilelor perechi de tumori deoarece nu ar fi fost diferențe semnificative între oricare dintre.

### **3.3. Corelații dintre tipurile de tumori cerebrale și valorile insulinei plasmatice**

Am determinat, de asemenea, nivelul de insulina la acești pacienți și în mod neașteptat am descoperit că 57.68% din cei 262 de pacienți diagnosticați cu tumori cerebrale pe care i-am studiat au avut un nivel ridicat de insulină în plasmă. De aceea, am considerat important să corelăm tipul de tumori cerebrale studiate și valorile insulinei plasmatice. Am observat că valorile medii ale insulinei au fost cele mai mari la tumorile cerebrale metastatice (43,36), urmat de astrocitom (42.76), în timp ce pacienții cu meningiom (31.75) și glioblastom (31.49) au avut concentrații plasmatice mai mici de insulină. Rezultatele arată că există o diferență semnificativă statistic între valorile medii ale nivelurilor de insulină găsite pentru fiecare tip de tumoră ( $p < 0,05$ ). Pe de altă parte, am constatat că nu există o diferență semnificativă între aceste valori, deoarece probele studiate fac parte din aceeași populație statistică. Prin urmare, putem concluziona că metastazele cerebrale și astrocitoamele au niveluri mai ridicate ale insulinei plasmatice comparativ cu meningioamele și glioblastoamele. Există o diferență semnificativă statistic între valorile medii ale insulinei serice la metastaze, comparativ cu glioblastoamele sau meningioamele.

Am obținut un rezultat similar, atunci când am comparat astrocitomele cu glioblastoamele și meningioamele în timp ce între metastaze și astrocitoame sau între meningioame și glioblastoame nu am găsit nicio diferență semnificativă statistic a valorilor medii ale insulinei plasmatice

### **3.4. Evaluarea efectului citotoxic al AG556 în combinație cu temozolamida asupra celulelor tumorale de glioblastom**

În acest studiu, în experimentele efectuate am folosit celule aflate în același pasaj. Liniile celulare au fost cultivate în mediu standard (Minimum Essential Modified, la care s-a adăugat 10% ser fetal bovin (FBS), 2mM glutamină și antibiotice (100UI/ml penicilină și 100UI/ml streptomycină) sau în mediul fără ser, suplimentat cu 50ng/ml IGF-1. Celulele au fost cultivate în recipiente de culturi de celule apoi au fost transferate în plăcuțe cu 12 godeuri (aprox  $5 \times 10^3$  celule/godeu), în condiții standard și au fost tratate cu AG556 (1 $\mu$ M, 5 $\mu$ M sau 10 $\mu$ M), cu TMZ (1 $\mu$ M, 5 $\mu$ M) sau supuse unui tratament combinat cu AG556 și TMZ. Efectul tratamentului a fost urmărit pe parcursul a 15 zile, prin numărarea zilnică a celulelor în arii definite în prealabil.

Tratamentul cu AG556 (inhibitor al activității EGFR) și temozolamida a produs o inhibare semnificativă a creșterii celulelor de glioblastom GB1B într-o manieră dependentă de doză și timp iar interacțiunea dintre tratamentul cu AG556 și TMZ a fost sinergistică în 93% din combinațiile studiate.

#### **4.Discuții**

Tumorile cerebrale reprezintă un grup complex de afecțiuni maligne, care rămâne o provocare importantă de sănătate la nivel mondial. Studiile arată că incidența tumorilor cerebrale este foarte variată în rândul populației. De exemplu Registrul Central al Tumorilor Cerebrale din Statelor Unite ale Americii (CBTRUS) arată că incidența tumorilor cerebrale primare la adulți din SUA (în vârstă de 20 și de vârstă mijlocie) au fost de 24,6 la 100.000 de persoane (date obținute de la 46 de registre de cancer, 2004-2007) (Dolecek et al 2012).

Deși România se confruntă cu o anumită scădere a populației este încă o țară mare în Uniunea Europeană (datele adunate în recensământul din 2011 raportează un număr de 19 milioane de locuitori). În momentul de față, în România, cifrele generale de sănătate par a fi în aceeași linie cu cele raportate în țările dezvoltate. Diverse studii naționale sugerează că numărul pacienților cu tumori cerebrale a crescut și în spitalele din România, dar, din păcate, nu există un registru național de tumori cerebrale și nu există studii statistice pentru a confirma acest lucru.

Variația geografică trebuie interpretată însă cu precauție, deoarece spre deosebire de alte tipuri de cancer, criteriile de înregistrare a tumorilor cerebrale nu sunt întotdeauna consecvente.

Un studiu derulat la Spitalul Bagdasar Arseni, în ceea ce privește tumorile intramedulare-corelații clinice, radiologice și histologice în perioada 2006 - 2009 pe un număr de 36 de pacienți (19 bărbați și 17 femei) a determinat două maxime în distribuția de vârstă, respectiv 20-29 ani și 40-59 ani, cu o vârstă medie de diagnostic de 40,5 ani (variind între 18 și 72). În ceea ce privește sexul, nu s-a determinat nicio predominanță a genului feminin sau masculin. Dintre pacienții diagnosticați 42% au avut ependimom și 22% astrocitom. Cu toate acestea, incidența ridicată a ependimomului în acest studiu (42%) a fost cauzată de excluderea copiilor și adolescenților din grupul studiat, luând în considerare faptul că astrocitomul este cea mai frecventă tumoră intramedulară. Restul de

36% din pacienți au prezentat cavernom, hamartom, oligodendrogliom, gangliogliom, hemangioblastom, și metastaze (Craciunaș SC et al 2011).

Așa cum am menționat anterior, studiul nostru a cuprins incidența a 262 de cazuri de tumori cerebrale pe o perioadă de 5 ani. Analiza tipurilor histologice ale tumorilor a indicat o incidență maximă pentru meningioame (33,21%), glioblastoame (29,01%), astrocitoamele (9,92%) și metastaze (8,78%). Cele mai puțin întâlnite au fost schwanoamele (2,29%), hemangioblastoamele (0,76%), hemangiopericitoamele (0,76%), oligodendroglioamele (0,76%), neurocitoamele (0,76%), meduloblastoamele (1,91%) și gliosarcoamele (1,15%).

Aceste rezultate sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate. McKinney 2004 raportează o incidență maximă (86%) în cadrul gliomelor ce includ astrocitoamele, glioblastoamele, oligodendroblastoamele și gliome nespecificate. DeAngelis et al. (2011) raportează că, în ceea ce privește incidența histopatologică a tumorilor cerebrale, cele mai comune tumori cerebrale primare sunt meningioamele reprezentând 30% din totalul tumorilor primare și gliomele care reprezintă 40% din totalul tumorilor primare.

Comparând datele din literatura de specialitate și rezultatele noastre se poate constata că populația noastră de tumori cerebrale a avut caracteristici histologice asemănătoare cu datele deja publicate.

Incidența maximă a cazurilor s-a înregistrat la grupa de vârstă 55-64 ani (31,68%), urmată de grupa de vârstă 45-54 ani (20,61%). Astrocitoamele au predominat la grupa de vârstă 35-45 de ani (38,46%), glioblastoamele la grupa de vârstă 45-54 de ani (32,89%) și 55-64 de ani (30,36%), iar gliosarcoamele s-au înregistrat cu preponderență la grupa de vârstă 55-64 de ani (66,67%). Studiile de specialitate indică faptul că incidența tumorilor cerebrale la adulți crește odată cu vârsta, începând de la aproximativ 30 de ani și atingând un maxim în jurul vârstei de 65 de ani. Curba incidenței în funcție de vârsta arată o scădere a incidenței la pacienții peste 75 de ani. Trebuie totuși menționat că acest lucru poate fi un artefact, ca o consecință a faptului că tumorile cerebrale sunt mai puțin investigate și detectate la această vârstă, deoarece simptomele acestor pacienți pot fi datorate altor afecțiuni morbide precum accidentele vasculare cerebrale. În ceea ce

privește distribuția cazurilor în funcție de sex, am găsit o creștere ușoară la sexul masculin (135 cazuri/51.53%) în comparație cu sexul feminin (127 cazuri/48.47%).

Distribuția tumorilor cerebrale în funcție de tipul tumorii și sex a arătat o predominanță a gliosarcomului și meningiosarcomului (100%), meduloblastomului (80%) și a altor tumori cerebrale (70%) la bărbați. Pe ultimul loc la bărbați se plasează schwanoamele cu 33,33%.

La femei se remarcă o predominanță a schwanoamelor (66,67%), urmat de 55,17% pentru meningioame și procente aproximativ egale de 50% pentru restul tipurilor histologice, cu excepția metastazelor (39,13%), altor tipuri de tumori (30%), meduloblastoame(20%). Distribuția cazurilor de astrocitom, hemangioblastom, hemangiopericitom și neurocitom a fost egală pentru ambele sexe. Bărbații au de asemenea o rată mai crescută a incidenței tumorilor cerebrale primare maligne în timp ce femeile sunt mai susceptibile de a dezvolta tumori cerebrale non-maligne, în special meningiom.

Unele tipuri de cancer, cum ar fi meningioamele, sunt de doua ori mai susceptibile de a se dezvolta la femei în timp ce meduloblastoamele sunt mai frecvent găsite la bărbați.(Mckinney P.A 2004).

Este deja bine cunoscut faptul că procesul de carcinogeneză este multifactorial foarte complex, care în parte este influențat de tulburările metabolice (Russo et al 2008).

O componentă importantă a sindromului metabolic este hiperglicemia. Principala sursă de energie în mod fiziologic este reprezentată de oxidarea aerobă a glucozei care este substratul principal pentru metabolismul creierului. În cazul în care nivelul de glucoză din sânge este redus, creierul va metaboliza corpii cetonici pentru energie. În contrast, tumorile cerebrale sunt dependente doar de glucoză pentru energie și tumorile cerebrale de grad înalt consumă chiar mai multă glucoză (Zigler et al 2001). Unele studii descriu corelații între nivelul de glucoză și transformarea neoplazică a celulelor cu toate acestea cele mai multe dintre rezultatele studiilor nu sunt concludente (Simoes et al 2008).

De aceea, am considerat importantă ipoteza că hiperglicemia ar putea promova creșterea tumorii. Deși 47.94% din 262 de pacienți studiați au avut valori ale glicemiei serice peste 105mg/dl, ceea ce care poate indica o activitate anormală a insulinei, în

studiul nostru nu am găsit corelații între tipuri de tumori cerebrale și valorile serice ale glicemiei. Putem concluziona că în lotul nostru de pacienți glicemia nu mediază în mod necesar relația cu tumorile cerebrale., Acest lucru poate fi exprimat fie prin toleranță anormală la glucoză sau rezistență la insulină (urmat de hiperinsulinemie compensatorie), sau secreție mai puțină de insulină (Simon et al 2010).

După cum se știe, insulina este implicată în diferențierea celulelor, iar o activitate anormală a insulinei poate indica un risc mai mare de creștere nediferențiată a celulelor canceroase (Hjartaker et al 2008).

Hiperinsulinemia este, de asemenea, legată de sindromul metabolic, fiind adesea asociată cu diabetul de tip 2, aceasta nu este o cauză a bolii, ci doar un simptom.

Mai întâi, am stabilit că 57.68% din cei 262 de pacienți cu tumori cerebrale au avut niveluri ridicate de insulină serică (peste 25  $\mu$ U / ml). Prin urmare am determinat o corelație între nivelul crescut al insulinei și prezența tumorilor cerebrale. De asemenea am constatat că metastazele cerebrale și astrocitoamele au niveluri mai ridicate de insulină din ser comparativ cu meningioame și glioblastoame. Rezultatele noastre au arătat diferențe semnificative statistic între valorile medii ale insulinei serice ale metastazelor cerebrale în comparație cu glioblastomul sau meningiomul și între expresia insulinei în astrocitom comparativ cu glioblastomul sau meningiomul.

Aceste rezultate ne fac să credem că în grupul nostru de pacienți cu tumori cerebrale hiperinsulinemia poate fi un promotor al tumorii. Hiperinsulinemia cronică poate determina indirect proliferarea celulelor canceroase. Hormonul stimulează procesul de proliferare prin creșterea producției de IGF-1.(Ibrahim et al 2004). IGF-1 este inhibitor al apoptozei celulare și susținător al angiogenezei (Peruzzi et al 1999).

Descoperirile noastre ridică întrebarea dacă managementul hiperglicemiei și hiperinsulinemiei ar duce la o îmbunătățire a supraviețuirii, a calității vieții și a opțiunii de tratament la pacienții cu tumori cerebrale. În acest studiu, nu am găsit nicio corelație între valorile glicemiei serice și tipurile de tumori cerebrale. De asemenea, am constatat că valorile medii ale insulinei plasmatică au fost mai mari în metastazele cerebrale și astrocitome iar rezultatele au fost statistic semnificative în comparație cu alte tipuri de tumori cerebrale. În cele din urma, am constatat că exprimarea acestei peptide a fost mai mare în cazul metastazelor cerebrale, cu rezultate semnificative statistic.

În ceea ce privește interacțiunea dintre linia celulară GB1B și tratamentul cu AG556 și Temozolomida rezultatele acestui studiu au dus la un efect de sinergie în 93% din combinațiile folosite: AG556 1 $\mu$ M + TMZ 1 $\mu$ M, AG556 1 $\mu$ M + TMZ 5 $\mu$ M, AG556 5 $\mu$ M + TMZ 1 $\mu$ M, AG556 5 $\mu$ M + TMZ 5 $\mu$ M, AG556 10 $\mu$ M + TMZ 1 $\mu$ M, AG556 10 $\mu$ M + TMZ 5 $\mu$ M.

## **5.Concluzii**

1. Modelele geografice privind incidența au arătat că există variații marcate ale risc pe regiuni, sugerând influențe importante ale mediului în etiologia tumorilor craniene. Cele mai afectate regiuni au fost Muntenia (29,39%) și București, inclusiv Ilfov (24,34%), iar Moldova (12,98%), Oltenia (12,21%) și Dobrogea (12,21%) au avut o afectare medie. Cea mai scăzută incidență a fost înregistrată în vestul și nordul țării (Transilvania, Bucovina, Maramures, Crișana, Banat).

2. Tipul histologic de tumoră cerebrală este influențat de vârsta pacienților. Incidența maximă a cazurilor s-a înregistrat la grupa de vârstă 55-64 ani (31,68%), urmată de grupa de vârstă 45-54 ani (20,61%). În cadrul studiului nostru am observat o tendință de apariție a tumorilor cerebrale la vârste mai tinere decât cele raportate de literatura de specialitate.

3. Analiza tipurilor histologice ale tumorilor a indicat o incidență maximă pentru meningioame (33,21%), glioblastoame (29,01%), astrocitoamele (9,92%) și metastaze (8,78%). Cele mai puțin întâlnite au fost schwanoamele (2,29%), hemangioblastoamele (0,76%), hemangiopericitoamele (0,76%), oligodendroglioamele (0,76%), neurocitoamele (0,76%), meduloblastoamele (1,91%) și gliosarcoamele (1,15%), rezultate în concordanță cu datele din literatura de specialitate

4. S-a înregistrat o creștere ușoară a incidenței la sexul masculin (135 cazuri/51.53%) în comparație cu sexul feminin (127 cazuri/48.47%).

5. Distribuția tumorilor cerebrale în funcție de tipul tumorii și sex a arătat o predominanță a gliosarcomului și meningiosarcomului (100%), meduloblastomului (80%) și a altor tumori cerebrale (70%) la bărbați. Pe ultimul loc la bărbați se plasează schwanoamele cu 33,33%. La femei se remarcă o predominanță a schwanoamelor (66,67%), urmată de 55,17% pentru meningioame și procente aproximativ egale de 50% pentru restul tipurilor histologice, cu excepția metastazelor (39,13%), altor tipuri de

tumori (30%), meduloblastoame(20%). Distribuția cazurilor de astrocitom, hemangioblastom, hemangiopericitom și neurocitom a fost egală pentru ambele sexe

6. Distribuția cazurilor în funcție de mediul de proveniență a indicat un procent mai ridicat în mediul urban (184 de cazuri/69.17%) față de mediul rural (77 de cazuri/28.95%).

7. Din pacienții studiați 47.94% au avut valori ale glicemiei serice peste 105mg/dl, dar nu am găsit corelații între tipul histologic al tumorilor cerebrale și valorile serice ale glicemiei. Putem concluziona că în lotul nostru de pacienți glicemia nu mediază în mod necesar relația cu tumorile cerebrale. Acest lucru poate fi exprimat fie prin toleranță anormală la glucoză sau rezistență la insulină (urmat de hiperinsulinemie compensatorie), sau secreție mai redusă de insulină

8. Din cei 262 de pacienți cu tumori cerebrale 57.68% au avut niveluri ridicate de insulină serică. În consecință există o corelație între nivelul crescut al insulinei și prezența tumorilor cerebrale.

9. Studiul nostru a identificat corelații între tipul histologic al tumorilor cerebrale și valorile insulinei serice. Metastazele cerebrale și astrocitoamele au avut niveluri mai ridicate de insulină plasmatică comparativ cu meningioamele și glioblastoamele.

10. Tratamentul cu AG556 (inhibitor al activității EGFR) și TMZ au produs o inhibare semnificativă a creșterii celulelor de glioblastom GB1B într-o manieră dependentă de doză și timp.

11. Rezultatele noastre au arătat că în linia celulară GB1B, interacțiunea dintre tratamentul cu AG556 și TMZ a fost sinergică în 93% din combinațiile studiate.

## **6. Bibliografie**

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Washington DC: American Cancer Society; 2000.
2. Iacob G, Constantinescu AI. Concepții actuale de tratament în tumorile cerebrale maligne: lucrare prezentată la Conferința națională de neurooncologie, București: 2004.
3. Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, Yates AJ, Pearl DK. Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. Cancer 1997; 79: 1381-93.

4. Ponten J, Westermarck. Properties of human malignant glioma cells in vitro. *Med Biol* ,1978; 56:184–193
5. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS Statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. *Journal of Neuro-Oncology*. 2012; 14 (suppl. 5): 1-49.
6. Craciunas SC, Gorgan MR, Cirstea CM., Aschie M. Intramedullary tumors - clinical, radiological and histological correlations. *Romanian Neurosurgery* 2011; XVIII: 2.
7. McKinney PA. Brain tumours: incidence, survival, and aetiology. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2004; 75 (Issue suppl 2): i12-i17.
8. DeAngelis LM, Groot J, Shonka N. *Cancer management*. 13th edition. Primary and Metastatic Brain Tumors; 2011.
9. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *European Journal of Cancer* 2008; 44(2): 293-7.
10. Ziegler A, von Kienlin M, Decorps M, Remy C. High glycolytic activity in rat glioma demonstrated in vivo by correlation peak 1H magnetic resonance imaging. *Cancer Research* 2001; 61(14): 5595-600.
11. Simoes RV, Garcia-Martin ML, Cerdan S, Arus C. Perturbation of mouse glioma MRS pattern by induced acute hyperglycemia. *NMR in Biomedicine* 2008; 21(3): 251-64.
12. Simon D, Balkau B. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. *Diabetes & Metabolism* 2010; 36(3):182-91.
13. Hjartaker A, Langseth H, Weiderpass E. Obesity and diabetes epidemics: cancer repercussions. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2008; 630:72-93.
14. Ibrahim YH, Yee D. Insulin-like growth factor-I and cancer risk. *Growth Horm IGF Res*. 2004 Aug;14(4):261-9.
15. Peruzzi F, Prisco M, Dews M, et al. Multiple signaling pathways of the insulin-like growth factor 1 receptor in protection from apoptosis. *Molecular and Cellular Biology* 1999; 19(10): 7203-15.