

## **EPILEPSIA LA PACIENȚII CU TUMORI CEREBRALE**

**Mihail Andronic<sup>1</sup>, Sergiu Toma<sup>2</sup>, Iulian Glavan<sup>3</sup>, Stanislav Groppa<sup>4</sup>,**

**<sup>1</sup> Medic rezident neurochirurg, Institutul de Medicină Urgentă,**

**<sup>2</sup> Cercetător științific, Institutul de Medicină Urgentă,**

**<sup>3</sup> Conf univ. dr. în medicină, USMF „Nicolae Testemițanu”,**

**<sup>4</sup> Academician al AȘM, dr.h. în medicină, prof. univ. USMF „Nicolae Testemițanu”**

*E-mail: [andr\\_mih@yahoo.com](mailto:andr_mih@yahoo.com), tel. 06997622*

### **Rezumat**

Tumorile cerebrale provoacă frecvent crize epileptice. Tratamentul antiepileptic medical are adesea un succes limitat. Farmacorezistența, interacțiunile medicamentoase și reacțiile adverse sunt probleme comune în timpul tratamentului cu medicația antiepileptică. Articolul se axează pe ambele aspecte clinice și de posibile mecanisme în epileptogeneză la pacienții cu tumori cerebrale. La moment mecanismele care stau la baza epileptogenezei la pacienții cu o tumoare cerebrală sunt insuficient cunoscute. O înțelegere mai bună a modificărilor focale care sunt implicate în epileptogeneză poate oferi noi instrumente în tratamentul optim a convulsiilor. Conform datelor din literatură tratamentul pentru fiecare pacient cu o tumoră cerebrală asociată cu epilepsie ar trebui să urmărească în primul rând înlăturarea tumorii, precum și a focarului epileptic prin rezecție, combinată cu tratamentul antiepileptic postoperator.

**Cuvinte-cheie:** tumoră cerebrală, epilepsie, mecanismul fiziopatologic.

### Summary. Epilepsy in patients with a brain tumour

Brain tumours frequently cause epileptic seizures. Medical antiepileptic treatment is often met with limited success. Pharmacoresistance, drug interactions and adverse events are common problems during treatment with antiepileptic drugs. In this review, we focus on both clinical and basic aspects of possible mechanisms in epileptogenesis in patients with a brain tumour. The currently available antiepileptic drugs have little to no influence on the known epileptogenic mechanisms that could contribute to the poor efficacy. Better understanding of focal changes that are involved in epileptogenesis may provide new tools for optimal treatment of both the seizures and the underlying tumour. In our opinion, therapy for every patient with a brain tumour suffering from epilepsy should first and foremost aim at eliminating the tumour as well as the epileptic focus through resection combined with postoperative treatment, and only if this strategy does not result in adequate seizure control should medical antiepileptic treatment be intensified.

**Key words:** epilepsy, brain tumor, physio-pathological mechanism

### Резюме. Эпилепсия у пациентов с опухолями головного мозга

Опухоли головного мозга часто сопровождаются эпилептическими приступами. Противозэпилептическое медикаментозное лечение часто имеет ограниченный успех. Фармакорезистентность, лекарственные взаимодействия и побочные эффекты являются частыми проблемами во время лечения противозэпилептическими лекарствами. Статья фокусируется на клинических аспектах и возможных механизмах эпилептогенеза у пациентов с опухолями головного мозга. В настоящее время механизмы, лежащие в основе эпилептогенеза у больных с опухолями головного мозга мало известны. Более глубокое понимание фокальных изменений, которые вовлечены в процесс эпилептогенеза может предоставить новые инструменты в оптимальном лечении припадков. По данным литературы лечение каждого пациента с опухолью головного мозга, сопровождающейся эпилепсией должно преследовать в первую очередь удаление опухоли и эпилептического очага при помощи резекции в сочетании с послеоперационным противозэпилептическим лечением.

**Ключевые слова:** опухоли головного мозга, эпилепсия, физико-патологических механизмов

### Introducere

Tumorile cerebrale pot apărea din țesutul cerebral (tumori cerebrale primare, ca de exemplu astrocitomul, oligodendrogliomul, tumoriglio-neuronale) sau tumori maligne din altă parte a corpului, ca de exemplu cancerul pulmonar, melanomul (tumori cerebrale secundare). Convulsiile sunt un simptom frecvent la pacienții cu o tumoră cerebrală. Incidența variază între 30 și 100% și depinde de tipul histologic a tumorii, creșterea tumorii, tumorile cu creștere lentă fiind mai epileptogene [2]. Atât epilepsia, cât și utilizarea medicamentelor antiepileptice predispun la deteriorarea funcției cognitive [7], o problemă majoră la pacienții cu tumori cerebrale.

Mecanismele specifice care apar într-o leziune tumorală și duc la convulsii sunt necunoscute. Multe studii au evaluat eficacitatea medicamentelor antiepileptice, dar relative puține au investigat mecanismele care stau la baza epileptogenezei. În total, puține progrese au fost realizate în ultimii ani și mulți pacienți cu o tumoră cerebrală cu epilepsie suferă de crize convulsive în curs de desfășurare din cauza farmacorezistenței. Într-un studiu de cohortă, controlul complet a convulsiilor a fost realizat în doar 20 din 158 (12,6%) pacienți cu o tumoră cerebrală [4]. În 15-58% din pacienți cu "low grade glioma", epilepsia pare a fi greu de rezolvat [8].

Înțelegerea mecanismelor care stau la baza epileptogenezei în tumorile cerebrale sunt esențiale pentru a identifica noi obiective de tratament și pentru a dezvolta un tratament eficient.

### Tratamentul. Eficacitatea antiepilepticilor la pacienții cu tumori cerebrale

În prezent, managementul epilepsiei la pacienții cu o tumoră cerebrală se bazează în principal pe terapia cu antiepileptice. Medicamentele antiepileptice pot fi împărțite în două grupe: medicamente de primă generație (ca de exemplu fenitoină, carbamazepină, acid valproic, etosuximidă, benzodiazepine, barbiturice) și medicamente de a doua generație (ca de exemplu levetiracetam, felbamat, gabapentin, lamotrigină, pregabalin, tiagabin, zonisamida, oxcarbazepină, topiramat). Marea majoritate a medicamentelor antiepileptice sunt considerate ca modul la inhibarea neurotransmisiei, în cele mai multe cazuri prin intermediul canalelor de ioni voltaj-dependente. Aceste canale includ canalele de sodiu, calciu și potasiu. Unele medicamente antiepileptice permit acidului γ-aminobutiric (GABA-ergice) neurotransmisia (ca de exemplu benzodiazepine, barbiturice, felbamatul, topiramatul) și astfel sporesc inhibarea neuronală. Alte medicamente antiepileptice sporesc inhibarea neuronală prin scăderea metabolismului GABA (acid valproic), prevenin drecaptarea GABA (tiagabin) sau creșterea sintezei de GABA (acid valproic, gabapentina) [5]. Doar două medicamente antiepileptice (felbamat și topiramat) modulează neurotransmisia excitatory prin modularea receptorilor glutamat cum ar fi AMPA [(2-amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-il) propanoic)], N-metil-d-aspartat și receptorii "kainate".

Eficacitatea medicamentelor antiepileptice a fost investigată în populația generală cu epilepsie și există "guidline"-uri extinse privind tratamentul în această populație. Din păcate, studii mari randomizate de eficacitate a medicamentelor antiepileptice, la pacienții cu tumoare cerebrală sunt limitate, deși o dată cu dezvoltarea de medicamente antiepileptice mai noi, mai multe studii privind eficacitatea acestor medicamente au fost efectuate. Majoritatea cercetărilor s-au concentrat pe levetiracetam, atât ca tratament adjuvant, cât și ca monoterapie. Într-un studiu prospectiv, de pe 26 pacienți cu tumori cerebrale, s-a constatat că o reducere a crizelor de > 50% este realizată cu levetiracetam la 65% dintre pacienți, în timp ce dispariția convulsiilor a fost observată la 20%. În alte studii, cu levetiracetam, de exemplu, prin [9] și, în 19 și 41 de pacienți cu tumori cerebrale, o reducere a frecvenței crizelor de > 50% a fost găsită în 72% și 90% respectiv. Studiile mai recente au arătat procente (rezultate) similare [8].

Alte medicamente folosite la pacienții cu o tumoare cerebrală sunt topiramat, pregabalin, gabapentin, zonisamidă și lacosamid. Topiramat, ca terapie adjuvantă și ca monoterapie, a fost studiată prospectiv într-un grup de 47 de pacienți cu tumori cerebrale [3]; 55,6% din ei au nu au mai repetat convulsiile și 20% dintre pacienți au prezentat o reducere a crizelor de > 50% au studiat efectele terapiei adjuvante și a monoterapiei cu pregabalin la 9 pacienți cu tumori cerebrale. 50% la sută dintre pacienți nu au mai prezentat crize convulsive, iar ceilalți 50% au avut o reducere a frecvenței crizelor de > 50%. Gabapentina a fost examinată într-o serie de 14 de pacienți, iar autorii au raportat ca toți pacienții au avut o reducere de > 50% în timp ce 8 din 14 pacienți au atins libertate față de crize. Rata de răspuns pentru zonisamidă ca tratament adjuvant a fost de 83,3% [3]. Lacosamida a fost studiată la 14 pacienți cu o medie de urmărire de 5,4 luni. Rata de răspuns a fost de 78,6% la lacosamidă. Pentru medicamente antiepileptice ca: acetatul de eslicarbazepină, perampanel și retigabină, nu au fost efectuate studii la pacienți cu tumori cerebrale.

Câteva studii au comparat eficacitatea medicației antiepileptice noi versus generației vechi la pacienții cu tumori cerebrale. În cele trei studii, levetiracetamul a fost comparat cu fenitoina. Două dintre cele trei studii, au fost studii retrospective [7], care au demonstrat o eficacitate similară în ambele grupuri. În al treilea, un studiu prospectiv, [10] au constatat că 75% din cei 8 pacienți tratați cu fenitoină nu au mai prezentat crize, comparativ 87% din 15 ce au fost tratați cu levetiracetam. Într-un alt studiu a fost comparat, eficacitatea oxcarbazepinei față de medicamentele tradiționale antiepileptice [1]. Autorii au constatat

o eficiență similară, dar de asemenea, au demonstrat că medicamentele tradiționale antiepileptice cauzează mai multe efecte secundare. În cele din urmă, acidul valproic și levetiracetamul au fost comparate în monoterapie sau în combinație cu alte medicamente antiepileptice într-un grup de 140 de pacienți [6]. Libertatea față de crize a fost realizată în: 52% dintre pacienții care au utilizat acidul valproic, cu sau fără alte medicamente antiepileptice; 59% dintre pacienții care au folosit acidul valproic și levetiracetamul cu sau fără alte medicamente antiepileptice; 31% pacienți care au utilizat levetiracetamul cu sau fără alte medicamente antiepileptice; și 29% pacienți tratați cu alte combinații de medicamente antiepileptice. În general, în aceste studii, nici unul dintre medicamente antiepileptice nu asigură libertatea față de crizele epileptice la toți pacienții cu tumori cerebrale.

#### **Tratamentul. Impedimentele asociate cu medicația antiepileptică la pacienții cu tumori cerebrale.**

Medicamentele antiepileptice pot provoca o gamă largă de efecte adverse, cum ar fi disfuncția hepatică, somnolență, supresia funcției de sinteză a maduvei osoase, erupțiile cutanate etc. [2]. Pacienții cu tumori cerebrale sunt mai susceptibili la efectele secundare ale medicamentelor antiepileptice decât alți pacienți cu epilepsie [9]. De exemplu, erupția cutanată cauzate de către medicamentele antiepileptice (carbamazepină, fenobarbital și fenitoină) pare să apară mai frecvent la pacienții cu tumori cerebrale [8]. Pacienții care au primit radioterapie și oxcarbazepină concomitent au avut un risc mai mare de dezvoltare a erupției cutanate grave, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică [3].

Frecvență (Incidența) reacțiilor adverse diferă considerabil între medicamentele antiepileptice. Particular, medicamentele antiepileptice din generațiile anterioare demonstrează mai multe reacții adverse. Medicamentele antiepileptice afectează frecvent funcția cognitivă. Disfuncțiile cognitive ca urmare a procesului tumoral și asocierea tratamentului anti-tumoral sunt o preocupare majoră la pacienții cu tumori cerebrale, precum și prescrierea de medicamente antiepileptice, la acești pacienți vor crește riscul de disfuncții cognitive. În populația generală cu epilepsie, multe cercetări cu privire la disfuncțiile cognitive ale medicamentelor antiepileptice au fost efectuate. Studiile la populația cu epilepsie au arătat că prima generație de medicamente antiepileptice provoacă mai multe disfuncții cognitive decât a doua generație de medicamente antiepileptice [8]. S-a constatat că pacienții cu "low grade glioma" ce au utilizat medicamentele antiepileptice, au efectuat mai rău testele cognitive decât pacienții care nu au utilizat medicamen-

tele antiepileptice. Este necesară să fie subliniat faptul că majoritatea pacienților din acest studiu au folosit prima generație de medicamente antiepileptice. Cu toate acestea, într-un alt studiu a fost demonstrat un declin semnificativ asupra statului Mini-Mental examen la pacienții cu gliome folosind levetiracetamul [6], dar acest lucru ar putea fi, de asemenea, atribuit la progresia tumorii.

#### **Tratamentul. Interacțiuni medicamentoase**

În general, a doua generație de medicamente antiepileptice sunt mai puțin predispuse la interacțiuni farmacocinetice, o caracteristică importantă a medicamentelor antiepileptice ce sunt prescrise pacienților cu gliome, care sunt de multe ori supuși altor regimuri de tratament medicamentos. Din acest motiv, este descurajată utilizarea antiepilepticilor cu inducere enzimatică sau supresie enzimatică la pacienții cu tumori cerebrale. Levetiracetamul este alegerea optimă în ceea ce privește caracteristicile farmacocinetice, comparativ cu alte noi medicamente antiepileptice (topiramate, zonisamide, clonazepam, lamotrigină și etosuximidă) [1].

Recent, mai multe studii au folosit prima generație de medicamente antiepileptice pentru a spori efectul chimioterapic datorită proprietăților lor de inducție sau supresie enzimatică. Într-un studiu retrospectiv, [2] a constatat că pacienții cu glioblastom pe chimioterapie ce au folosit medicamentele antiepileptice cu supresie enzimatică (acid valproic) au avut o supraviețuire mai mare decât pacienții care au utilizat medicamentele antiepileptice cu efect inductor enzimatic: 13,8 versus 10,8 luni, respectiv. Această constatare a fost explicată prin inhibarea enzimelor P450 a acidului valproic ca rezultat a creșterii nivelurilor serice și astfel îmbunătățind efectul chimioterapic. Spre deosebire de aceste constatări, [8] pe un studiu prospectiv a arătat ca pacienții cu glioblastom ce au primit preparate cu efect inductor enzimatic au avut o rată medie de supraviețuire mai mare (12,3 față de 10,7 luni) și supraviețuirea fără progresia bolii (5,6 față de 4,8 luni) față de pacienții care nu au primit medicamente antiepileptice inductoare de enzime. Totuși, rezultatele acestui studiu ar fi fost părtinitoare deoarece numai 2% dintre pacienți au utilizat medicamente antiepileptice inductoare de enzime. Mecanismul din spatele acestor observații rămâne neclar și este nevoie de investigații suplimentare înainte de concluzii definitive ce pot fi trase.

#### **Tratamentul. Farmacorezistența**

Farmacorezistența sau epilepsia medicală refractară este frecventă la pacienții cu tumori cerebrale primare, în special tumorile "low grade glioma".

#### **Tratamentul chirurgical**

Tratamentul chirurgical se concentrează pe rezec-

ția radicală a tumorii pentru a întârzia creșterea tumorii și a lungi rata de supraviețuire [5]. Amploarea rezecției tumorale este limitată de zonele elocvente ale creierului. Îndepărtarea tumorii poate duce, de asemenea la reducerea crizelor și, mulți pacienți sunt fără de crize după o intervenție chirurgicală.

Procentul de pacienți cu o reducere semnificativă a convulsiilor după intervenția chirurgicală este mai mare atunci când sunt aplicate tehnici chirurgicale mai sofisticate. Cu intervențiile chirurgicale convenționale zona epileptogenă nu este întotdeauna rezecată, deoarece ea de multe ori corespunde zonei tumorale. La o treime dintre pacienți, zona tumorală nu corespunde zonei epileptogene [5]. Cu ajutorul tehnicilor imagistice care sunt aplicate în mod curent în chirurgia epilepsiei, zona epileptogenă poate fi identificată și localizată exact. Aceste tehnici imagistice sunt RMN-ul funcțional, testul Wada, magnetoencefalografia, imagistica prin difuzie Tensor, electrocorticoografia interictală și electrostimularea în timpul craniotomiei pe pacientul treaz. Rezecția simultană atât a tumorii, cât și (dacă este posibil) a zonei de epilepsie oferă un control semnificativ mai bun al crizelor decât chirurgie de una singură. Procentul de pacienți cu doar intervenție chirurgicală realizează o libertate a crizelor variind de la 65% la 77% [7], spre deosebire de pacienții la care a fost înlăturată zona epileptogenă de la 82% la 92% [5].

#### **Tratamentul radioterapeutic și chimioterapeutic**

Tratamentul radioterapeutic și chimioterapeutic sunt aplicate frecvent în tratamentul pacienților cu tumori cerebrale, în scopul de a prelungi supraviețuirea sau îmbunătăți calitatea vieții. Deși, reducerea crizelor nu este prima prioritate a chimio- sau radioterapiei, aceste terapii influențează și ele asupra evoluției crizelor. Câteva studii au abordat această problemă. Într-un studiu mic la cinci pacienți cu tumoare cerebrală ce au efectuat terapia de iradiere, reducerea de 90% a frecvenței convulsiilor a fost găsită în trei dintre pacienți și reducerea de 75% a frecvenței crizelor la un singur pacient [9]. Într-un alt studiu mic de nouă pacienți cu tumoare cerebrală, cinci pacienți nu au mai repetat crizele convulsive și patru pacienți au raportat o reducere de > 75% a frecvenței convulsiilor [1]. Radiochirurgia stereotactică (cu raze gamma) a dus la 13 din 24 pacienți un control a convulsiilor [8].

În ceea ce privește chimioterapia, câteva studii sugerează că temozolomida și combinația de procarbazine, vincristină și CCNU (lomustină) (schema PCV) în reducerea frecvenței convulsiilor [5]. Recent, un studiu de cohortă a comparat frecvența convulsiilor la 39 de pacienți cu „low grade glioma” tratați cu temozolomidă. S-a evaluat o diferență semnificativă în

reducerea frecvenței crizelor între cele două grupuri: 59% dintre pacienții care au folosit temozolomidă și 13% dintre pacienții care nu au utilizat temozolomidă, au înregistrat o scădere cu > 50%. Aceste constatări sugerează faptul ca chimioterapia și radioterapia ar putea reduce frecvența crizelor epileptice. Cu toate acestea, sunt necesare studii prospective mai mari.

### **Mecanismele fizio-patologice epileptogene în tumorile cerebrale**

Epilepsia de obicei se dezvoltă la pacienții cu o leziune (injurie) a creierului, dar nu toți pacienții cu o leziune cerebrală suferă de epilepsie. Leziunile cerebrale cum ar fi accidentul vascular cerebral, contuziile cerebrale, abcesele cerebrale, malformațiile vasculare cerebrale și anomalii ale dezvoltării corticale, pot demara o succesiune de evenimente care declanșează epilepsia. Cu toate acestea, mecanismele celulare care stau la baza acestor leziuni epileptogene nu sunt clare. Sunt implicate mai multe mecanisme, inclusiv factori legați de tumoră (tipul histologic, locul de amplasare), factori legați de mediu și modificările funcționale.

Deși, orice tip de tumoră poate provoca convulsii, „low grade glioma” sunt mai frecvent asociate cu epilepsie decât „high grade glioma” [3]. „Low grade glioma”, asociate cu epilepsie sunt tumori de obicei mai mari decât tumorile fără epilepsie [7]. Acest lucru sugerează că rata de creștere lentă permite în timp dezvoltarea modificărilor funcționale. Pacienții cu tumori de grad scăzut cu localizare în lobul temporal sau frontal, sunt mult mai susceptibile la convulsii față de pacienții cu tumori localizate în profunzime (ca de exemplu regiunea pericalosală). De asemenea, pacienții cu tumori în cortexul insular sunt mai susceptibili de a prezenta convulsii. În epilepsia de lob temporal, în regiunea insulară, convulsiile se răspândesc. Tumorile situate în apropierea sau în cortex sunt mult mai susceptibile de a afecta țesutul neuronal și astfel de a cauza convulsii. Compoziția celulară și „profilul neurochimic” a tumorilor pot fi relevante pentru epileptogeneză.

### **Ce se întâmplă în tumorile cerebrale?**

Pentru tumorile gliale, mai multe studii au sugerat epileptogeneza intrinsecă, indicând prezența unei componente neuronale hiperexcitabile. Studiile electroencefalografice arată că activitatea epileptiformă este asociată cu o densitate ridicată neuronală în cadrul leziunii. Leziunile tisulare duc la formarea de necroză, acumularea de hemosiderină, la edemul cerebral fiind ca factori intrinseci în epileptogeneză. Această teorie este aplicată în principal pentru „high grade glioma”. „Low grade glioma” provoacă lent modificările funcționale. Ele sunt prezentate mai jos.

### **Joncțiunile “gap”**

Una din ipoteze menționează: existența a dereglărilor interneuronale ce contribuie în epileptogeneză. Comunicarea intercelulară între celulele gliale are loc prin canale de joncțiune Gap. Low grade glioma demonstrează un exces de conexiuni tip 43 atât în tumoră cât și în cortexul peritumoral, oligodendrogliomele și tumorile glio-neuronal demonstrează supraexprimarea sintezei de conexină tip 32.

### **Canale și transportorii de ioni, voltaj dependente**

Datele experimentale în vitro și în vivo au arătat o densitate ridicată a canalelor de sodiu voltaj-dependente din celulele tumorale care sugerează că celulele tumorale pot genera potențiale de acțiune. Creșterea expresiei de clorură de sodiu și potasiu ca cotransportor (NKCC1) și reducerea expresiei acestora (KCC2) a fost de asemenea raportate în tumorile glio-neuronale. Dereglarea acestor transportori pot contribui în epileptogeneză prin modularea receptorilor GABA.

### **Receptorii și veziculile sinaptice**

Celulele gliale displazice din tumorile gliale sintetizează de asemenea compuși ce în mod normal nu sunt prezente în celulele gliale, cum ar fi proteinele din veziculile sinaptice. Funcția acestor proteine nu este înțeleasă, dar acestea ar putea juca un rol în epileptogeneză. Celulele tumorale gliale exprimă sinteza proteinei din vezicula sinaptică 2 A (SV2A). Disfuncția a SV2A conduce la acumularea de calciu în timpul potențialului de acțiune repetat ce poate de asemenea genera un focar epileptogen. Atât gliomele cât și ganglio-gliomele exprimă sinteza subtipurilor specifice de receptori glutamat ce includ atât receptori ionotropi, cât și metabotropici, un rol specific de neuro-transmisie glutamatergică în epileptogeneza acestor leziuni. În glioblastom, a fost raportat un „down-regulation” și localizarea defectuoasă a receptorilor AMPA față de creierul neafectat tumoral și de „low grade glioma”, sugerând că down-regulation receptorilor glutamat ionotropici într-un mediu bogat glutamat permite glioblastomului să prezinte focare epileptice mai frecvente decât tumorile cu grad scăzut de diferențiere.

De asemenea, o expresie scăzută de transportorilor glutamat s-a constatat că poate crește glutamatul extracelular rezultând o excitabilitate ridicată. „Down-regulation” cu mai multe subunități de receptori GABA ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 5$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 3$  și  $\delta$ ) au fost detectați în ganglio-gliomele sugerând o scădere în neurotransmisia inhibitorie [7].

### **Modificările genetice**

Expresia redusă a genelor de canale de potasiu a fost găsită în ganglio-glioma indicând o dereglare homeostatică a ionilor care ar putea duce la epilepsie [4].

### Zona peritumorală

Epileptogeneza zonei peritumorale este susținută de rezultatele studiilor funcționale și imunocitochimice. Aceste studii arată modificările de rețea, schimbările citoarhitectonice și neurochimice în cortexul perilezional la pacienții cu epilepsie asociată cu diferite tipuri de leziuni cerebrale focale, inclusiv tumorile gliale. Este posibil ca celulele peritumorale (atât neuronale, cât și gliale) au o funcție distorsionată. Tumorile rapid progresive infiltrază țesutul din vecinătate, ce modifică pragul excitabilității neuronale. Neuronii peritumorali arată down-regulation sinapselor inhibitorii și suprareglarea sinapselor excitatorii demonstrând proprietățile electrofiziologice anormale. Ischemia peritumorală (indusă în principal de tumorile de grad înalt de diferențiere), ar putea juca un rol în epileptogeneză, dar nu se explică de ce tumorile de grad mai mic de diferențiere se prezintă mai frecvent cu crize decât tumori de grad mai înalt. "Low grade glioma" determină modificări funcționale cronice în cortexul peritumoral mai des decât tumorile de grad înalt de diferențiere.

### Concluzii

Tumorile cerebrale provoacă adesea epilepsia și terapia este departe de a fi perfectă. Epileptogeneza nu este bine înțeleasă, dar cuprinde probabil schimbări structurale și celulare / moleculare induse de tumora care duc la modificările țesutului înconjurător și la distanță. Terapia medicamentoasă ar trebui să vizeze scăderea activității epileptice din focar. Cercetarea este justificată atât pentru optimizarea tratamentului anti-tumoral, cât și a efectelor sale asupra epilepsiei pentru elucidarea fiziopatologiei epilepsiei pentru a oferi obiective pentru noi terapii.

### Bibliografie

1. Hildebrand, J. *Management of epileptic seizures*. Curr. Opin. Oncol., 2004, 16, 314-317.
2. Duffau, H. *New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: functional brain mapping, connectionism and plasticity—a review*. J. Neurooncol., 2006, 79, 77-115.
3. Kleihues, P.C., Burger, P.C., Scheithauer, B.W. *World Health Organization international histological classification of tumors. Histological typing*.
4. Ostrom, Q.T., Barnholtz-Sloan, J.S. *Current state of our knowledge on brain tumor epidemiology*. Curr. Neurol. Neurosci. Rep., 2011, 11, 329-335.
5. Werner, M.H., Phuphanich, S., Lyman, G.H. *The increasing incidence of malignant gliomas and primary central nervous system lymphoma in the elderly*. Cancer, 1995, 76, 1634-1642.
6. Nayak, L., Lee, E.Q., Wen, P.Y. *Epidemiology of Brain Metastases*. Curr. Oncol. Rep., 2011 Oct 20 Epub ahead of print.
7. Rossetti, A.O., Stupp, R. *Epilepsy in brain tumor patients*. Curr. Opin. Neurol., 2010, 23, 603-609.
8. DeAngelis, L.M. *Brain tumors*. N. Engl. J. Med., 2001, 344, 114-123.
9. Brandes, A.A., Monfardini, S. *The treatment of elderly patients with highgrade gliomas*. Semin. Oncol., 2003, 30(6 Suppl 19), 58-62.
10. Olson, J.D., Riedel, E., De Angelis, L.M. *Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma*. Neurology, 2000, 54, 1442-1448.
11. Luyken, C., Blümcke, I., Fimmers, R., Urbach, H., Elger, C.E., Wiestler, O.D., Schramm, J. *The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects*. Epilepsia, 2003, 44, 822-830.