

Gliomat

REVISIONES Y CASOS CLÍNICOS

volumen 1 • n.º 3 • 2015



EDITORIAL

Miguel Ángel Arráez

37



EXPERTO INVITADO

Basic Sciences for Neurosurgeons: something more than a hobby

Pierpaolo Peruzzi, E. Antonio Chiocca

38



REVISIÓN

Utilización de la resonancia magnética intraoperatoria en la cirugía de los gliomas

Ricardo Díez Valle

39



CASOS CLÍNICOS

Utilidad de la fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico en un caso de meningioma intraventricular

Garazi Bermúdez, Eduardo Areitio, Joaquín Gefaell, Eva López, Enrique Vázquez, Leticia Fernández, José Antonio Elexpuru

45

Utilidad de la reintervención quirúrgica en el glioblastoma multiforme recidivado

Francisco Martínez-Ricarte, Esteban Cordero, Marta Cicuendez, Diego López-Bermeo, Juan Sahuquillo

47

Papel del ácido 5-aminolevulínico en la recidiva del glioblastoma

Jorge Javier Villaseñor Ledezma, Juan Álvarez Salgado, María Ángeles Cañizares Méndez, Luis Moreno Vázquez, Manuel Aмосa Delgado, Francisco González-Llanos

49

Radionecrosis gigante recurrente imitando un glioma de alto grado: el uso de ácido 5-aminolevulínico como técnica para su diferenciación

Fernando José Rascón-Ramírez, Kita Sallabanda Díaz, Osman Alberto Salazar Ascencio, Albert Trondin, Josué Moisés AVECILLAS-Chasín

51

Utilidad del ácido 5-aminolevulínico en la resección de tumores cerebrales por debajo de los 18 años de edad

Laura González-García, Lorena Romero-Moreno, Miguel Domínguez-Páez, Andrea Delgado Babiano, Ángela Ros Sanjuan, Bienvenido Ros-López, Miguel Ángel Arráez Sánchez

54

Director

Miguel Ángel Arráez Sánchez
Jefe del Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Revisor científico

Ricardo Díez Valle
Departamento de Neurocirugía.
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

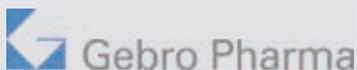
Comité científico

Ángel Rodríguez de Lope
Coordinador Grupo de Trabajo
en Neurooncología de la Sociedad
Española de Neurocirugía (SENEC)

Publicación considerada de interés
divulgativo por la SENEK



Con la colaboración de



Edita:



©2015 EDICIONES MAYO, S.A.
Aribau, 168-170
08036 Barcelona
Condado de Treviño, 9
28033 Madrid

Dirección artística: Emili Sagóls
Depósito legal: B-11364-2015
ISSN: 2385-7757

Reservados todos los derechos.
Cualquier forma de reproducción,
distribución, comunicación pública
o transformación de esta obra solo puede
ser realizada con la autorización de sus
titulares, salvo excepción prevista por
la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español
de Derechos Reprográficos) si necesita
fotocopiar o escanear algún fragmento
de esta obra (www.conlicencia.com;
91 7021970/93 2720447).

www.edicionesmayo.es

Editorial

En este tercer número de *Gliomat*, nuestro experto invitado lleva a cabo un análisis del interés de la simbiosis entre la neurocirugía y la ciencia básica aplicada a la neurooncología, todo ello desde la óptica neuroquirúrgica. Poco cabe añadir al texto de los Dres. Peruzzi y Chiocca (autor *senior*) en lo referente al fondo del que debe ser un interés compartido por ambas disciplinas, pero quizá resulte oportuno hacer una reflexión a propósito de la escasa coexistencia de ambos mundos en nuestro panorama neuroquirúrgico nacional. Entre las diversas circunstancias que pueden explicar esta realidad, se encuentran la presión asistencial, la falta de tradición en este sentido en la mayoría de los hospitales y, finalmente, la ausencia de la investigación básica en el currículo de formación del residente de neurocirugía y en los criterios de acreditación de nuestras unidades para la docencia. Desde este editorial queremos aprovechar la oportunidad para enviar un mensaje humilde pero firme a nuestra comunidad neuroquirúrgica, así como a todo aquel con interés y responsabilidad en nuestra formación como neurocirujanos, para alentar a la incorporación de la ciencia básica a nuestra actividad médica, una actividad que, recordémoslo, debe estar presidida por la asistencia, la docencia y la investigación.

Nuestro experto invitado, el Dr. E.A. Chiocca, es profesor de Neurocirugía en la prestigiosa Harvard Medical School, además de jefe de Neurocirugía del Brigham and Women's Hospital. Tiene en su haber más de 250 publicaciones *peer-reviewed*, algunas de ellas en revistas como *Nature Medicine*, *Nature Biotechnology*, *Molecular Cell* y *PNAS*. Sus estudios han contribuido a dilucidar cómo determinados virus con mutaciones genéticas específicas se replican selectivamente en determinados tumores con rutas de supresión y cómo la modulación de la inmunidad genera un incremento de dicha replicación. También ha puesto de manifiesto cómo algunos micro-ARN específicos (mir128 y mir451) permiten la invasión cerebral por parte del tumor. Ha sido el investigador principal de diversos estudios multicéntricos relacionados con la terapia viral para tumores gliales malignos. Este año ha sido nombrado presidente de la Society for Neuro-Oncology. Es miembro del comité ejecutivo de la prestigiosa American Academy of Neurological Surgery, fue miembro del comité editorial del *Journal of Neurosurgery* (2005-2012), y en la actualidad es responsable de la sección de neurooncología de la revista *Neurosurgery*. Este breve resumen curricular permite hacerse una idea de la relevancia del Dr. Chiocca como investigador básico, todo ello como extraordinario complemento de su actividad quirúrgica. Creo que se trata de un buen ejemplo, del que quizá debamos tomar nota en nuestro país, sobre todo en este momento en que se está proyectando un cambio sustancial en los programas de formación de especialistas.

Miguel Ángel Arráez
Director

EXPERTO INVITADO

Basic Sciences for Neurosurgeons: something more than a hobby

Pierpaolo Peruzzi, MD PhD, E. Antonio Chiocca, MD PhD

Department of Neurosurgery. Brigham and Women's Hospital (Boston)



E. Antonio Chiocca

What can neurosurgeons offer to the advancement of basic neuro-oncological sciences? That neurosurgeons can be more than skilled surgical operators was anticipated by Harvey Cushing himself almost a century ago, with his contribution (together with Percival Bailey) to the first systematic classification of brain tumors¹. Their work was based on anatomical and histopathologic characteristics of tumors, arguably the “basic sciences” of the pre-genetic era. Ninety years later, it is undeniable that many neurosurgeons have contributed greatly to the knowledge of brain tumor biology and its translation into treatment: to make a few examples, the role of convection-enhanced delivery of chemotherapies to the brain²; the study of the use of engineered viruses to kill glioblastoma cells³; the identification of brain tumor stem cells⁴. In all cases, this was achieved by neurosurgeons who not only had devoted their clinical interest to brain tumors, but also seized the tremendous opportunity of “complementing” their surgical skills with apparently unrelated disciplines like molecular biology, virology, genetics, and physics.

The other relevant question is: what can knowledge of basic sciences offer to neurosurgeons? The past two decades have witnessed a progressive trend towards sub-specialization in medical disciplines and neurosurgery has not been an exception to this. In academic centers, in fact, nowadays the neurosurgeon-oncologist arguably interacts more extensively with the neuro-oncologist, pathologist and radiation oncologist, than with the vascular or spine neurosurgeons. According to this trend, neurosurgeons with an interest in brain tumors, particularly gliomas and other incurable brain malignancies, are requested to develop specific areas of interest within neuro-oncology and to contribute to the scientific advancement in those specific areas. Basic sciences are certainly one such option. Thus, surgical skills are becoming only one piece of a set of ideal requirements for neuro-oncologic surgeons, while other skills, including those related to bench work, are growing in importance. The next

generation of neurosurgeons will attain broad recognition for their work more likely because of their achievements in the understanding of tumor biology and contributions to the development of new treatments, rather than for their surgical skills. Which, however, need to remain the first and essential requirement for our profession.

Finally, how does neurosurgeons fit into a scientific world that becomes more complex by the day? The next challenge will be to make a meaningful use of the extraordinary amount of information that has been piling up with genetic analysis of glioblastomas, and to discern the relevant findings from the multitude of spurious data. This is certainly a downside of bioinformatic approaches, which tend to fail in specificity. As an example, recent approaches based on single cell analysis have revealed that in reality glioblastoma is much more heterogeneous and “fluid” than it was initially believed, and that tumor subtyping is probably not as defined as it was initially thought⁵. Neurosurgeons might actually be those best suited to fulfill this need for a “reality check” in research, as we believe that even in the era of bio-informatics, biological sciences remain eminently based on observation and intuition: consequently, the privileged interaction that neurosurgeons have with brain tumors keeps them at the forefront in the process of understanding what is relevant to be investigated and what holds the potential to have a concrete impact on patient care.

References

1. Bailey P, Cushing H. A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis With a Correlated Study of Prognosis. Philadelphia: Lippincott, 1926.
2. Bobo RH, Laske DW, Akbasak A, Morrison PF, Dedrick RL, Oldfield EH. Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91(6): 2.076-2.080.
3. Martuza RL, Mallick A, Markert JM, Ruffner KL, Coen DM. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. *Science*. 1991; 252(5007): 854-856.
4. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature*. 2004; 432(7015): 396-401.
5. Patel AP, Tirosh I, Trombetta JJ, Shalek AK, Gillespie SM, Wakimoto H, et al. Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. *Science*. 2014; 344(6190): 1.396-1.401.

Correspondence

Antonio Chiocca: Brigham and Women's Hospital
75 Francis Street, Boston, MA 02115
Phone: 1-617-732-6939. Fax: 1-617-734-8342
Email: E.AChiocca@partners.org

REVISIÓN

Utilización de la resonancia magnética intraoperatoria en la cirugía de los gliomas

Ricardo Díez Valle

Clínica Universidad de Navarra

RESUMEN

La resonancia magnética intraoperatoria ofrece al cirujano la oportunidad de comprobar si se ha conseguido la resección deseada antes de acabar la cirugía. Se empezó a usar en 1995, y tecnológicamente todavía hoy está en evolución. Aunque se han resuelto los problemas técnicos más importantes, aún quedan limitaciones. Se han instalado cientos de equipos por todo el mundo, con equipos de bajo campo y equipos de alto campo (1,5 y 3 T), iguales que los utilizados para el diagnóstico. Puede combinarse con monitorización neurofisiológica, y en los equipos de alto campo, con secuencias avanzadas como funcional, tractografía y perfusión.

El nivel de evidencia de los resultados es bajo, pero los datos sugieren que se asocia a un incremento notable en las tasas de resección, especialmente para los gliomas de bajo grado.

Palabras clave: resonancia intraoperatoria, extirpación, glioma, glioblastoma, glioma de bajo grado.

ABSTRACT

Intraoperative magnetic resonance imaging gives the surgeon the option to verify if the planned resection has been achieved, before ending the surgery. First use was in 1995 and is an evolving technology. More relevant technical problems have been solved, although some limitations still remain. Hundreds or installation are working all over the world, some with low-field but others with high-field magnets (1.5 T and 3 T), the same used in diagnostics. It can be combined with neurophysiological monitoring and, in high-field magnets, also with advanced sequences, like perfusion, functional or tractography.

The evidence level of clinical results is low, but most data suggest that it is associated with a relevant increase in resection rate, most for low grade glioma.

Keywords: intraoperative magnetic resonance imaging, resection, glioma, glioblastoma, low grade glioma.

Concepto

Está ampliamente aceptado que la planificación de la extirpación quirúrgica de un tumor cerebral se realiza a partir de las imágenes de una resonancia magnética (RM). La RM es la prueba más importante para establecer dónde está situado el tumor, cuál es el mejor camino para abordarlo y qué parte del tumor puede extirparse. La planificación de una cirugía implica definir sobre la imagen el volumen que se desea extirpar. La consecución real de este objetivo depende luego de factores intraoperatorios, básicamente de la correcta identificación en el campo de ese tejido tumoral, y de si hay o no áreas eloquentes o estructuras vasculares cercanas que puedan limitar lo que puede extirparse por la existencia de riesgos para el paciente.

Tras la extirpación, la RM es también el elemento más importante para controlar si se ha conseguido el objetivo inmediato de la cirugía. Se ha demostrado de forma clara que extirpaciones más amplias en la RM se asocian a una mejor supervivencia de los pacientes, que es el objetivo real de la intervención¹⁻³. En la forma más habitual de trabajar en los servicios de neurocirugía del mundo, la resonancia de control se hace unos días después de realizada la intervención. En este estudio postoperatorio de control se pueden encontrar zonas de tumor que realmente no pudieron extirparse por el riesgo que implicaba para el paciente, pero a menudo se encuentran también restos que sí eran operables y que no se extirparon porque no se identificaron con claridad durante la cirugía. La navegación, la monitorización neurofisiológica y la cirugía guiada con fluorescencia son ayudas muy valiosas en algunos casos, pero sigue siendo frecuentísima la existencia de pacientes en quienes no se consigue la extirpación ideal. Aunque podría plantearse otra intervención para completar la extirpación, la mayoría de las veces no se hace por todos los problemas que supone. La existencia de estos controles

Correspondencia

Ricardo Díez Valle. Departamento de Neurocirugía. Clínica Universidad de Navarra. Avda. de Pío XII, 36. 31008 Pamplona
Correo electrónico: rdiezvalle@unav.es

posquirúrgicos subóptimos ha llevado a pensar desde hace muchos años que, si la resonancia pudiera hacerse antes de completar la cirugía, el resultado podría mejorarse sin los perjuicios que entraña una reintervención. Esta aspiración a un «control de calidad» intraoperatorio, con la opción de continuar la cirugía, es el fundamento del desarrollo tecnológico que ha llevado al concepto de «resonancia intraoperatoria».

Desarrollo histórico

El primer equipo de RM intraoperatoria (RMi) en funcionamiento en el mundo fue el denominado «doble donut», una resonancia de 0,5 T especialmente desarrollada por GE a partir del concepto visionario del pionero Frank Jolesz, y que se utilizó por primera vez en el Brigham and Women's Hospital en junio de 1995⁴. Este sistema supuso un verdadero hito, ya que los cirujanos trabajaban dentro del equipo, con posibilidad de adquirir imágenes en tiempo real. Sin embargo, tenía importantes limitaciones: era necesario usar instrumental no ferromagnético, el espacio de trabajo era muy reducido y la imagen no era óptima; de ahí que su uso no pasara del primer prototipo.

Paralelamente se fueron desarrollando otras configuraciones, que fueron probándose en los años sucesivos. En estas primeras instalaciones se utilizaron diversos tipos de equipos de RM abiertos, con campo bajo, en torno a 0,2-0,35 T, y situados dentro del quirófano, pero la cirugía no se realizaba dentro del aparato, sino a una distancia que permitía trabajar con instrumentos convencionales, incluyendo el microscopio quirúrgico y el navegador. En este concepto, y en paralelo, empezaron a trabajar varios grupos en diversas partes del mundo durante la segunda mitad de los años noventa. Entre los pioneros figuran los grupos de Fahlbusch en Erlangen, Kunze en Heidelberg, Koivokangas en Finlandia y Takakura en Tokio (estos comienzos están recogidos en una monografía recomendable para el lector interesado)⁵. Era necesario resolver muchos problemas para hacer compatible el campo magnético y el aislamiento de la RM con el microscopio, la navegación, los dispositivos de sujetar la cabeza del paciente a la mesa quirúrgica, y la esterilidad del campo. Cada uno de estos equipos desarrolló sus propias versiones de la solución.

Una compañía israelí desarrolló en el 2000 un sistema de RMi de campo magnético muy bajo pero que puede colocarse bajo la mesa quirúrgica y subirse cuando se quiere obtener el estudio, sin necesidad de mover al paciente, y sin impedir el trabajo con material convencional. Este sistema, denominado PoleStar, supuso un cambio de las adaptaciones locales y prototipos a una solución comercial, y en sus sucesivas versiones probablemente sea el más utilizado en todo el mundo.

La idea de utilizar una resonancia de alto campo para la RMi empezó a explorarse muy pronto, paralelamente a los primeros sistemas de bajo campo. La idea de estos pioneros era que, para que la RMi fuera realmente el control óptimo, debía hacerse con el mismo equipo con el que se hacía la resonancia diagnós-

tica; ya entonces, los equipos de RM de bajo campo no se consideraban de la resolución adecuada para hacer estudios de planificación quirúrgica. Los primeros equipos de este tipo se emplearon en 1997 en Minnesota⁶ y en Calgary⁷, pero las limitaciones que surgían por el efecto del campo y por los costes eran significativamente mayores que para el bajo campo, por lo que su desarrollo fue más lento.

En 2002, en Erlangen se consiguió la integración intraoperatoria de una RM de 1,5 T completa, que incluía la posibilidad de secuencias funcionales y de tractografía, con un sistema de navegación e inyección de navegación en el microscopio. Este sistema se presentó en 2003 como una solución comercial de RM de 1,5 T con funcionalidad plena en quirófano, la llamada Brain Suite, que marcó el despegue de las soluciones con RMi de alto campo.

En años posteriores, se ha extendido una opción de RMi de alto campo en la que el aparato de imagen está en una sala separada, adyacente al quirófano. Eso permite aprovechar el equipo para radiología diagnóstica, o acceder desde más de un quirófano. Esta solución existe ya en muchos centros, en dos versiones: una en la que se desplaza al paciente y otra en la que es el imán el que se mueve. En cualquiera de las configuraciones, se gana la imagen completa de alto campo, se trabaja en quirófano con normalidad, y se puede conseguir un ahorro de costes muy significativo si el equipo se usa para radiología.

En 2005 comenzaron a instalarse soluciones de RMi con equipos de 3 T⁸⁻¹⁰, con diseños similares a los de 1,5 T.

No hemos conseguido un listado detallado de todos los equipos existentes en el mundo, pero con seguridad son ya varios cientos. Una revisión de 2011 citaba unos 150 sistemas de RMi en todo el mundo, la mayoría de bajo campo; desde entonces el número de ellos ha aumentado significativamente, sobre todo los de alto campo. En diciembre de 2014 había 54 equipos de alto campo con imán móvil.

Limitaciones

El enorme atractivo del control con RM para la cirugía se encuentra en esta tecnología contrapesado por limitaciones de gran relevancia; algunas de ellas han sido superadas gracias a los avances experimentados, pero otras no, y se consigue un beneficio a cambio de algo. A continuación se exponen las principales limitaciones:

- **Colocación del paciente.** En los primeros sistemas de bajo campo, incluyendo el que se sigue utilizando hoy en día, el PoleStar, y en los iniciales de alto campo, con anillo de 60 cm, el espacio disponible en el interior del sistema no permite cualquier posición del paciente. Dependiendo de la morfología y de la posición que se desea obtener del paciente, los hombros pueden ser un obstáculo, y a veces no es posible colocar al paciente en la posición que el neurocirujano considera ideal. En los sistemas más modernos de alto campo el anillo es de 70 cm, lo que mejora considerablemente esta limitación.



Sistema de bajo campo PoleStar



Sistema de alto campo con imán dedicado, tipo Brain Suite



Sistema de alto campo con dos salas



Sistema de alto campo dos salas con imán móvil

Sistemas más comunes de resonancia magnética intraoperatoria

- **Fijación de la cabeza.** Problema en parte asociado al anterior, el tradicional sistema de cabezal de tipo Mayfield es una herramienta que no puede usarse en los sistemas de RMI, y se sustituye por diversos tipos de cabezales. Por un lado son de materiales no magnéticos, pero por otro las dimensiones del cabezal y de todo su sistema de soporte deben adaptarse en lo posible dentro del anillo de la RM y de los posibles sistemas de transporte. La menor limitación corresponde aquí a los sistemas con RM de diámetro ancho, de 70 cm, donde cabe sin problemas un paciente en cualquier posición de la cabeza (excepto sentado) con un cabezal similar al Mayfield. Sin embargo, en los sistemas en los que el paciente se transfiere de la mesa quirúrgica a la RM, el sistema de soporte del cabezal no puede prolongarse por debajo del plano del *transfer*, porque el paciente se tiene que deslizar del *transfer* a la mesa, y chocaría si baja del plano horizontal. El menos limitado es el sistema en el que lo que se mueve es la RM, donde se puede usar un cabezal muy similar al clásico. Salvo en esta solución, en las otras a veces se requiere un esfuerzo adicional del cirujano para buscar un equilibrio entre la posición ideal para la cirugía y las opciones posibles.
- **Resolución de la imagen.** En los sistemas de bajo campo, se plantea el problema de que la imagen no es igual que el estudio diagnóstico ni el de control. En cierto modo, se pierde el objetivo de tener un control durante la cirugía exactamente igual que el que vamos a tener después; pueden aparecer restos tumorales visibles en el control de alto campo que no lo eran en la RMI. Tampoco pueden utilizarse secuencias avanzadas, como la RM funcional o la tractografía.
- **Prolongación del tiempo quirúrgico.** En cualquiera de los sistemas, parar la intervención es necesario desmontar una parte del campo quirúrgico y realizar el estudio. Existen diversas estimaciones, pero al menos se requieren 30-60 minutos para cada estudio. En realidad no es un sistema de imagen en tiempo real, sino de prueba y error.
- **Coste.** Su elevado coste es sin duda la barrera más importante para la implantación universal de estos sistemas, a pesar de que ha disminuido significativamente en los últimos años, a medida que ha bajado el coste de los aparatos de RM, que son la parte más cara del sistema. El coste más elevado es el de los sistemas de alto campo de uso exclusivamente intraoperatorio, ya que todo el coste del equipo de RM (y su mantenimiento) y de la instalación repercute sobre el coste de las cirugías. En cambio, el coste de los sistemas de bajo campo es inferior, por el menor valor de la máquina y su mantenimiento, y también es inferior en los de alto campo en dos salas, donde el coste de la RM y su mantenimiento se recuperan en buena medida en radiología diagnóstica, y sólo el valor de la instalación y el equipamiento adicional repercute en la cirugía.

Datos clínicos

Aunque se han publicado numerosos artículos sobre la utilización de la RMI, el nivel de evidencia sobre su beneficio y sus indicaciones todavía es muy bajo.

Los datos disponibles sobre el uso de la RMI corresponden mayoritariamente a la experiencia de una única institución, y con estadísticas descriptivas de la utilidad de la resección. Pocos artículos corresponden a ensayos clínicos controlados, y en general tienen escasa potencia y problemas de diseño.

Se ha publicado un estudio aleatorizado sobre el uso de la RMI y los análisis internos de otros dos.

En el estudio aleatorizado publicado por el grupo de Frankfurt con un equipo de bajo campo, hubo más pacientes con extirpación completa en el grupo con RMI (96 frente al 68%), y ninguno de los pacientes en los que la RMI llevó a una mayor extirpación sufrió deterioro neurológico. En este trabajo se evaluaron 252 pacientes con gliomas; 144 de ellos cumplían los criterios de inclusión, pero sólo se consiguió aleatorizar a 58 pacientes, lo que refleja las dificultades que entraña este tipo de ensayos clínicos.

El grupo de la Universidad de Shanghai ha publicado un análisis interno de un estudio aleatorizado con RMI de 3 T en pacientes con gliomas de grados II-IV. En este estudio la aleatorización es ciega para el paciente, para el cirujano hasta el momento en que decide que la resección ya es completa, y para los médicos que hacen el seguimiento de los casos. En el análisis publicado, que incluía a 114 pacientes, se observó una diferencia significativa en la tasa de resección en los gliomas de bajo grado, y una tendencia no significativa en los de alto grado. Este estudio continúa reclutando pacientes¹¹.

En el otro análisis interno, se comparó el grado de resección en pacientes con glioblastoma utilizando RMI de bajo campo frente a navegación convencional, y no se encontraron diferencias significativas¹². Este trabajo presenta algunos detalles que llaman la atención: sólo se analizaron 14 pacientes, y en ninguno de ellos la extirpación fue completa, unos resultados poco acordes con los publicados en series modernas sobre este tumor.

Entre los trabajos no aleatorizados, destaca por el número de pacientes el publicado este mismo año por la German Glioma Network, una revisión retrospectiva de pacientes con gliomas de bajo grado operados con RMI en 6 centros, unos con equipos de alto campo y otros con equipos de bajo campo. Se incluyeron 288 pacientes, y se observó que la extirpación completa incrementaba significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP), con una *hazard ratio* de 0,44 y una $p < 0,01$. El uso de RM de alto campo se asoció a un mayor índice de extirpación completa comparada con la de bajo campo (*odds ratio*: 0,51; $p < 0,01$), aunque la diferencia no llegó a ser significativa sobre la SLP¹³.

R. Díez Valle

Muchas de las series unicéntricas basan la demostración de la utilidad de la RMi en llevar a cabo la cirugía estándar, y hacer el estudio intraoperatorio sólo cuando el cirujano considera que ya se ha extraído todo el tumor posible y se acabaría la intervención. En esas condiciones, el porcentaje de casos en los que se amplía la resección es un indicador de cuánto se mejora el resultado con la técnica.

En 2008, el grupo de MDAnderson publicó un estudio prospectivo, con un equipo de 1,5 T, sobre 46 pacientes, en el que el uso de la RMi incrementó las resecciones del 84% (rango: 59-97%) al 99% del volumen (rango: 85-100%) en los gliomas con captación de contraste. Para los gliomas sin captación de contraste, la extirpación se elevó del 63 al 80%¹⁴.

La serie más grande de correlación entre supervivencia y volumen utilizando RMi en glioblastoma se publicó en 2011, e incluye a 135 pacientes operados en un equipo de 1,5 T en Erlangen. Los autores detectaron una reducción de la mediana de volumen residual desde el 34,25% (\pm 23,68%) (primera RMi) hasta el 1,22% (\pm 16,24%) (RMi final), demostrando una correlación entre la mayor resección y la supervivencia.

El grupo de la Universidad de Estambul publicó en 2010 los resultados sobre 56 gliomas de bajo grado; la RMi de 3 T llevó a un aumento del 32,3% en el número de extirpaciones completas, sin que se produjeran infecciones ni otras complicaciones atribuibles al procedimiento¹⁵.

También se han publicado datos sobre la posibilidad de combinación de la RMi con paciente despierto para monitorización neurofisiológica, sin aparente interferencia. En 2010 el grupo de Kiehl publicó una serie de 25 casos, señalando que el procedimiento es bien aceptado por los pacientes¹⁶. Por su parte, en 2014 el grupo de MDAnderson publicó 41 casos, destacando que la mediana de resección fue del 90%, que en un 40% de los casos la RMi sirvió para ampliar la resección y que hubo deterioro neurológico en un 26% en el postoperatorio inmediato pero sólo en un 2,3% al mes. Los autores también señalaron la existencia de una curva de aprendizaje en el procedimiento¹⁷.

La creciente utilización de equipos de 1,5 y 3 T ha hecho posible incluir en el estudio intraoperatorio secuencias avanzadas, permitiendo obtener datos funcionales, como la tractografía y la RM funcional¹⁸, o aportar información adicional sobre la naturaleza tumoral o no tumoral de los bordes de resección, como análisis dinámico del contraste¹⁹ o espectroscopia²⁰.

Estos avances técnicos ya están permitiendo utilizar en quirófano todo el potencial de la RM para la planificación quirúrgica, actualizado las veces que sea necesario.

El uso de esta técnica en la población pediátrica también ha despertado un gran interés. La resección es esencial en muchas histologías frecuentes en la infancia. Además, en ni-

ños pequeños ofrece la ventaja adicional de evitar una anestesia posterior para el estudio de control. En un estudio de la Universidad de Tennessee que incluyó a 168 pacientes menores de 18 años operados en un sistema de 3 T, se realizó una media de 1,2 RMi por paciente, con un máximo de 3. Se amplió la extirpación por los hallazgos de la RM en un 21%. La tasa de reoperación a los 30 días fue sólo del 1% y ningún paciente necesitó una RM adicional después de la intraoperatoria²¹.

Bibliografía

- Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*. 2008; 26(8): 1.338-1.345.
- Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*. 2008; 62(4): 753-764; discusión 264-266.
- Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL, Lang FF, Suki D, Sawaya RE. Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery. *J Clin Oncol*. 2014; 32(8): 774-782.
- Black PM, Alexander E 3rd, Martin C, Moriarty T, Nabavi A, Wong TZ, et al. Craniotomy for tumor treatment in an intraoperative magnetic resonance imaging unit. *Neurosurgery*. 1999; 45(3): 423-431; discusión 431-433.
- Fahlbusch R. Development of intraoperative MRI: a personal journey. *Acta Neurochir Suppl*. 2011; 109: 9-16.
- Hall WA, Martin AJ, Liu H, Pozza CH, Casey SO, Michel E, et al. High-field strength interventional magnetic resonance imaging for pediatric neurosurgery. *Pediatr Neurosurg*. 1998; 29(5): 253-259.
- Sutherland GR, Kaibara T, Louw D, Hoult DI, Tomanek B, Saunders J. A mobile high-field magnetic resonance system for neurosurgery. *J Neurosurg*. 1999; 91(5): 804-813.
- Hall WA, Galicich W, Bergman T, Truwit CL. 3-Tesla intraoperative MR imaging for neurosurgery. *J Neurooncol*. 2006; 77(3): 297-303.
- Pamir MN, Peker S, Ozek MM, Dincer A. Intraoperative MR imaging: preliminary results with 3 tesla MR system. *Acta Neurochir Suppl*. 2006; 98: 97-100.
- Jankovski A, Raftopoulos C, Vaz G, Hermoye L, Cosnard G, Francotte F, et al. Intra-operative MRI at 3T: short report. *JBR-BTR*. 2007; 90(4): 249-251.
- Wu JS, Gong X, Song YY, Zhuang DX, Yao CJ, Qiu TM, et al. 3.0-T intraoperative magnetic resonance imaging-guided resection in cerebral glioma surgery: interim analysis of a prospective, randomized, triple-blind, parallel-controlled trial. *Neurosurgery*. 2014; 61 Supl 1: 145-154.
- Kubben PL, Scholtes F, Schijns OE, Ter Laak-Poort MP, Teernstra OP, Kessels AG, et al. Intraoperative magnetic resonance imaging versus standard neuronavigation for the neurosurgical treatment of glioblastoma: a randomized controlled trial. *Surg Neurol Int*. 2014; 5: 70. Doi: 7806.132572. eCollection 2014.
- Coburger J, Merkel A, Scherer M, Schwartz F, Gessler F, Roder C, et al. Low-grade glioma surgery in intraoperative magnetic resonance imaging I: results of a multicenter retrospective assessment of the German Study Group for Intraoperative Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery*. 2015 Oct 28.

14. Hatiboglu MA, Weinberg JS, Suki D, Rao G, Prabhu SS, Shah K, et al. Impact of intraoperative high-field magnetic resonance imaging guidance on glioma surgery: a prospective volumetric analysis. *Neurosurgery*. 2009; 64(6): 1.073-1.081; discusión 1.081.
15. Pamir MN, Ozduman K, Dincer A, Yildiz E, Peker S, Ozek MM. First intraoperative, shared-resource, ultrahigh-field 3-Tesla magnetic resonance imaging system and its application in low-grade glioma resection. *J Neurosurg*. 2010; 112(1): 57-69.
16. Goebel S, Nabavi A, Schubert S, Mehdorn HM. Patient perception of combined awake brain tumor surgery and intraoperative 1.5-T magnetic resonance imaging: the Kiel experience. *Neurosurgery*. 2010; 67(3): 594-600; discusión 600.
17. Maldaun MV, Khawja SN, Levine NB, Rao G, Lang FF, Weinberg JS, et al. Awake craniotomy for gliomas in a high-field intraoperative magnetic resonance imaging suite: analysis of 42 cases. *J Neurosurg*. 2014; 121(4): 810-817.
18. Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, Wang R, Benner T, Sorensen AG, et al. Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. *Neurosurgery*. *Surgery of the Human Cerebrum, Part I* 2007 July; 61(1) (Supplement): SH178-SH186.
19. Ozduman K, Yildiz E, Dincer A, Sav A, Pamir MN. Using intraoperative dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI to identify residual tumor in glioblastoma surgery. *J Neurosurg*. 2014; 120(1): 60-66.
20. Nimsky C, Ganslandt O, Fahlbusch R. 1.5 T: intraoperative imaging beyond standard anatomic imaging. *Neurosurg Clin N Am*. 2005; 16(1): 185-200.
21. Choudhri AF, Klimo PJr, Auschwitz TS, Whitehead MT, Boop FA. 3T intraoperative MRI for management of pediatric CNS neoplasms. *Am J Neuroradiol*. 2014; 35(12): 2.382-2.387.

CASO CLÍNICO

Utilidad de la fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico en un caso de meningioma intraventricular

Garazi Bermúdez^a, Eduardo Areitio^{a,b}, Joaquín Gefaell^{a,b}, Eva López^{a,b}, Enrique Vázquez^{a,b}, Leticia Fernández^a, José Antonio Elexpuru^a

^aServicio de Neurocirugía. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao. ^bServicio de Neurocirugía. Clínica IMQ Zorrotzaurre. Bilbao

Motivo de consulta

Presentamos el caso de un paciente de mediana edad con cefalea persistente que no cede a pesar del tratamiento con analgésicos habituales.

Anamnesis y exploración

Varón de 42 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés, que durante un ingreso por otra causa se queja de cefalea persistente. Refiere cefalea holocraneal y sensación de mareo. Además, explica que 2 semanas antes sufrió un episodio de pérdida de conocimiento brusco por el que no consultó, sin ninguna otra clínica de interés.

Diagnóstico y evolución

Se realiza una resonancia magnética nuclear cerebral que muestra un tumor intraventricular derecho, situado en el foramen de Monro y que condiciona una hidrocefalia del ventrículo lateral del mismo lado (figura 1). Además, se observa la presencia de un meningioma de convexidad izquierdo y una lesión intramedular a nivel C2-C3 sugestiva de ependimoma.

Ante los hallazgos de hidrocefalia secundaria al tumor intraventricular, se decide hacer una intervención quirúrgica para la exéresis de la lesión y restablecer así la circulación normal del líquido cefalorraquídeo. Teniendo en cuenta el amplio diagnóstico diferencial (tabla 1)¹, y habiéndose descrito la utilidad de la fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) en alguno de los tipos de lesiones posibles, se decide administrar al paciente 5-ALA como ayuda para delimitar la lesión.

Se realiza una craneotomía parasagital derecha para un abordaje transcalloso al foramen de Monro. Durante la cirugía se vi-

sualiza el tumor, que tiene un aspecto redondeado y papilar, de consistencia dura, y se encuentra en estrecha relación con el plexo coroide (figura 2). En cuanto a la fluorescencia, el tumor presenta una fluorescencia intensa, lo que ayuda a diferenciarlo con claridad del plexo coroide adyacente (figura 2). Así, se

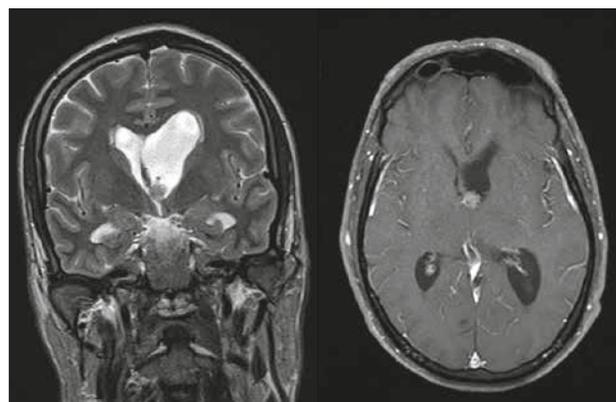


Figura 1. Resonancia magnética cerebral que muestra un tumor intraventricular en el foramen de Monro que condiciona la dilatación de ventrículo lateral derecho (a la izquierda, corte coronal de la secuencia T2 sin contraste; a la derecha, corte axial T1 con contraste)

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de las lesiones primarias del ventrículo lateral

- | | |
|------------------------------|-------------------------------|
| • Ependimoma | • Carcinoma del plexo coroide |
| • Ependimoma anaplásico | • Quiste epidermoide |
| • Astrocitoma de bajo grado | • Teratoma |
| • Astrocitoma anaplásico | • Cavernoma |
| • Subependimoma | • Oligodendroglioma |
| • Neurocitoma | • Seudotumor inflamatorio |
| • Meningioma | • Cisticercosis |
| • Papiloma del plexo coroide | |

Correspondencia

Garazi Bermúdez Vilár. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario de Basurto. Avda. Montevideo, 18. 48013 Bilbao (Vizcaya)
Correo electrónico: garazib@hotmail.com

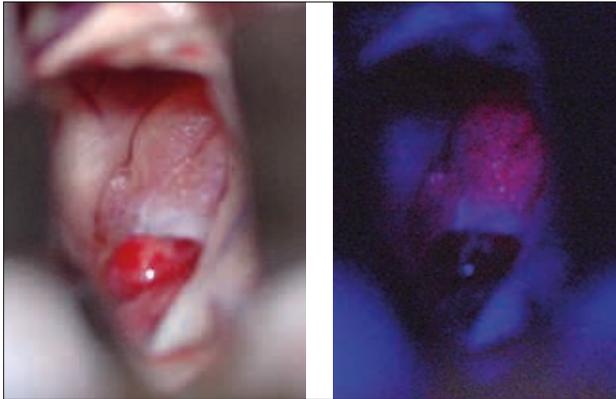


Figura 2. Imágenes intraoperatorias que muestran un tumor intraventricular, redondeado, de aspecto papilar (a la izquierda, sin fluorescencia; a la derecha, tras aplicar el filtro de fluorescencia)

consigue una resección completa de la lesión. No se objetivan restos tumorales en una imagen de control.

La anatomía patológica revela una lesión compatible con un meningioma transicional (grado I en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud).

El paciente presenta buena evolución postoperatoria y cuando es dado de alta está asintomático. Actualmente se encuentra en seguimiento ambulatorio, con control radiológico de las lesiones que presentaba.

Conclusión

La fluorescencia con 5-ALA se ha convertido en una herramienta útil para la resección de gliomas de alto grado, ya que contribuye a que la resección de la lesión sea lo más extensa posible y, de este modo, mejora el pronóstico de la enfermedad. Esta utilidad se ha extendido a otro tipo de tumores, entre ellos los meningiomas. Los meningiomas muestran una fluorescencia de hasta el 80% en algunas series². Esto permite una mayor seguridad a la hora de hacer resecciones completas de lesiones concretas^{3,4}, como sucede en el caso de nuestro paciente, en quien la lesión estaba en íntimo contacto con el plexo coroide; gracias al 5-ALA el tumor pudo researse con éxito sin dañar esta estructura.

Bibliografía

1. Dănăilă L. Primary tumors of the lateral ventricles of the brain. *Chirurgia*. 2013; 108(5): 616-630.
2. Valdés P, Bekelis K, Harris B, Wilson B, Leblond F, Kim A, et al. 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin ix fluorescence in meningioma: qualitative and quantitative measurements *in vivo*. *Neurosurg*. 2014; 10(0 1): 74-83.
3. Della Puppa A, Rustemi O, Giofrè G, Troncon I, Lombardi G, Rolma G, et al. Predictive value of intraoperative 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence for detecting bone invasion in meningioma surgery. *J Neurosurg*. 2014; 120(4): 840-845.
4. Chae MP, Song SW, Park SH, Park CK. Experience with 5-aminolevulinic acid in fluorescence-guided resection of a deep sylvian meningioma. *J Korean Neurosurg Soc*. 2012; 52(6): 558-560.

CASO CLÍNICO

Utilidad de la reintervención quirúrgica en el glioblastoma multiforme recidivado

Francisco Martínez-Ricarte^{a,b}, Esteban Cordero^a, Marta Cicuendez^a, Diego López-Bermeo^a, Juan Sahuquillo^{a,b}

^aServicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ^bUniversidad Autónoma de Barcelona

Motivo de consulta

Mujer de 35 años que acude para una segunda opinión tras haber tenido una recidiva de un glioblastoma multiforme (GBM).

Anamnesis y exploración

La paciente fue intervenida a los 29 años de un glioma de bajo grado frontal derecho, sin complicaciones posquirúrgicas. A los 5 años de la cirugía recidivó y se la volvió a intervenir, con realización de una resección parcial. El diagnóstico anatomopatológico de la segunda intervención fue de glioma de alto grado. Por este motivo se la trató con temozolomida más radioterapia. A los 4 meses de la segunda intervención y estando con el tratamiento coadyuvante, la paciente presentó un cuadro clínico de cefalea. La resonancia magnética (RM) craneal mostró una importante progresión tumoral, con una gran masa tumoral hipercaptante, frontobasal derecha, que parecía afectar también a la rodilla del cuerpo caloso y a la cabeza del núcleo caudado, que ejercía efecto de masa, sin un claro aumento del volumen sanguíneo cerebral en el estudio de perfusión (figura 1). La paciente fue valorada por su neurocirujano, que desestimó la reintervención y recomendó continuar con el tratamiento coadyuvante. En cambio, el oncólogo médico responsable consideró que, teniendo en cuenta la gran masa tumoral con importante efecto de masa, la edad y que presentaba un excelente estado general, la paciente podría beneficiarse de un nuevo tratamiento quirúrgico. Ante la discrepancia de opinión entre el neurocirujano y el servicio de oncología, se decidió solicitar una segunda opinión y se presentó el caso en el Comité de Neurooncología del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.

Exploración

Paciente consciente y orientada, escala de Glasgow 15, sin focalidad neurológica, con puntuación en la escala de Karnofsky (KPS) 90 y ECOG 0. Era independiente para las actividades de la vida diaria y contaba con un buen apoyo familiar.

Correspondencia:

Francisco Martínez-Ricarte. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Paseo de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035. Barcelona.
Correo electrónico: fran@neurotrauma.net

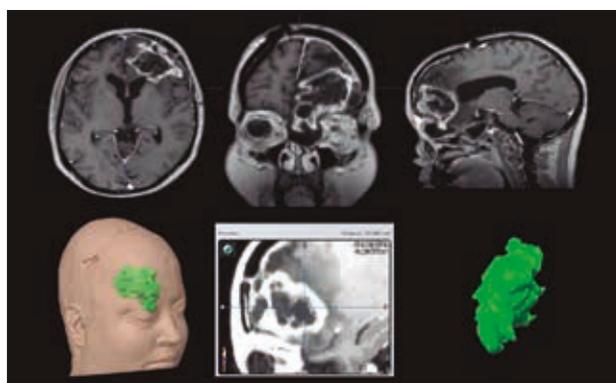


Figura 1. Resonancia magnética y reconstrucción 3D en la que se aprecia una lesión de 72 cc de volumen frontobasal derecha, con probable afectación de la rodilla del cuerpo caloso y de la cabeza del núcleo caudado (la derecha de la imagen corresponde a la derecha del paciente)

Diagnóstico y evolución

Al tratarse de una paciente joven con una lesión abordable quirúrgicamente y con la posibilidad de realizar una resección tumoral total/subtotal, se optó por ofrecerle la posibilidad de una reintervención y valorar posteriormente el tratamiento quimioterápico en función del resultado. Tras hablar con la paciente y sus familiares e informarles de los riesgos y beneficios de una segunda operación, aceptaron la cirugía y la paciente fue sometida a una resección completa de la tumoración (figura 2). La anatomía patológica fue de GBM. La paciente no presentó complicaciones relevantes. Al haberse realizado una resección completa, se decidió temporalmente no instaurar otro tratamiento oncológico adyuvante, y hacer un seguimiento con RM cada 3-4 meses. A los 18 meses de la intervención, la RM de control reveló un nódulo tumoral en la rodilla del cuerpo caloso con restricción de la difusión, captación de contraste y aumento de la perfusión, que se diagnosticó como progresión tumoral. Se inició tratamiento con temozolomida, pero tuvo que suspenderse tras dos ciclos por plaquetopenia. Cinco años después de la última intervención, la paciente presenta enfermedad estable (figura 3), KPS 100, ECOG 0 y ninguna focalidad neurológica; se le realizan controles en los diferentes servicios implicados en su tratamiento y RM cada 3-4 meses.

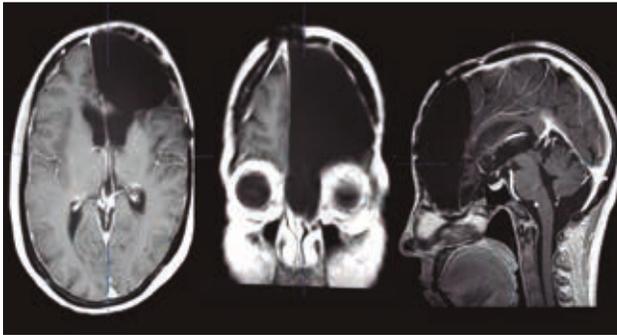


Figura 2. Resonancia magnética postoperatoria que evidencia la resección completa de la lesión

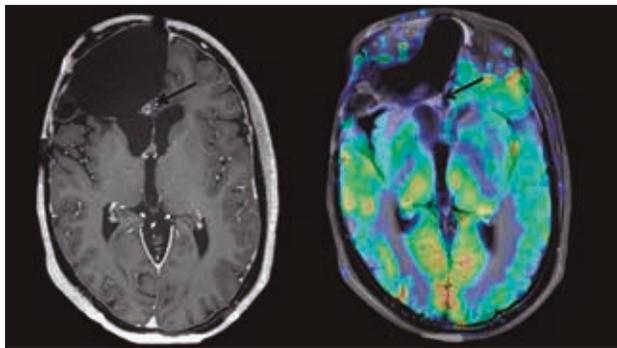


Figura 3. Resonancia magnética efectuada a los 5 años de la intervención, en la que se observa una pequeña lesión nodular hipercaptante en el margen anterior al asta ventricular frontal derecha, que no muestra un incremento del volumen sanguíneo cerebral, y que se mantiene estable respecto a los estudios previos

Conclusión

A pesar de los avances experimentados en los últimos años en el tratamiento de los pacientes con GBM, a día de hoy la recidiva/progresión suele ser lo habitual. Aunque todavía no disponemos de un nivel de evidencia sólido, en pacientes bien seleccionados (jóvenes, con buena calidad de vida, oligosintomáticos y con un tiempo libre de progresión prolongado) el tratamiento de las recidivas mejora la supervivencia¹. Entre las estrategias alternativas que utilizar figuran la reirradiación, la reintervención² y/o la inclusión del paciente en un ensayo clínico o tratamiento quimioterápico de segunda línea¹. Lo más recomendable siempre es combinar varias de estas modalidades para mejorar el resultado final.

En los pacientes en los que la recidiva/progresión sea abordable quirúrgicamente con un bajo riesgo de secuelas, la cirugía debería ser la primera opción, habiéndose descrito una mejora en la supervivencia cuando la resección es superior al 80%³. Existen factores que predicen el riesgo de la reintervención y que pueden servir de ayuda para la toma de decisiones, como la edad, el KPS, el volumen tumoral (mayor o menor de 50 cc) y la localización de la recidiva en áreas elocuentes⁴. No hay que olvidar que,

pese al mal pronóstico de este tipo de pacientes, ya en 2009 Stupp et al. publicaron una tasa de supervivencia a los 5 años del 10% en los pacientes con GBM en quienes se había añadido temozolomida al tratamiento radioterápico tras la cirugía (y del 2% a los 5 años en los tratados únicamente con cirugía más radioterapia). Así pues, todos los centros que traten pacientes con glioblastoma deberían tener protocolos establecidos para el manejo de las recidivas a fin de intentar mejorar el porcentaje de pacientes con supervivencia larga.

Nuestro caso es el de una paciente joven, con una puntuación en la escala ECOG de 0, con una recidiva local abordable quirúrgicamente, con pocas probabilidades de responder al tratamiento quimioterápico debido al volumen de la recidiva, y a quien no se podía reirradiar por el alto riesgo de radionecrosis, dado que se la había irradiado hacía menos de 1 año y el campo de irradiación correspondía al de la zona recidivada. Por otra parte, se plantea también el problema de quién debe tratar a este tipo de pacientes.

En nuestra paciente la reintervención fue descartada en primera instancia por su neurocirujano, por lo que posteriormente debió derivarse la situación a otro neurocirujano con dedicación exclusiva a la neurooncología. Ya disponemos de bibliografía que evidencia que los pacientes operados por neurocirujanos «oncológicos» tienen mejor pronóstico que los pacientes tratados por neurocirujanos «generales»⁵, de manera que en general se acepta que en los hospitales terciarios los pacientes con tumores cerebrales sean tratados por neurocirujanos con formación específica en neurooncología⁵.

Cinco años después de la reintervención quirúrgica, la paciente se encuentra hoy con un ECOG de 0 y enfermedad estable. Este caso que hemos presentado es un ejemplo de que, en pacientes con recidiva de GBM seleccionados, lesiones abordables y posibilidad de reseccionar al menos el 80% de la masa tumoral, hay que contemplar la reintervención como primera opción en el manejo terapéutico. Con posterioridad a la cirugía, habrá que valorar el tratamiento adyuvante con quimioterapia y/o radioterapia.

Bibliografía

- Hou LC, Veeravagu A, Hsu AR, Tse VC. Recurrent glioblastoma multiforme: a review of natural history and management options. *Neurosurg Focus*. 2006; 20(4): E5.
- Chaichana K, Zadnik P, Weingart J, Olivi A, Gall G, Blakeley J, et al. Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival. *J Neurosurg*. 2013; 118(4): 812-820.
- Oppenlander M, Wolf A, Snyder L, Bina T, Wilson J, Coons S, et al. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological. *J Neurosurg*. 2014; 120(4): 846-853.
- Park JK, Hodges T, Arko L, Shen M, Dello Iacono D, McNabb A, et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2010; 28(24): 3.838-3.843.
- Khan UA, Bhavsar A, Asif H, Karabatsou K, Leggate JR, Sofat A, et al. Treatment by specialist surgical neurooncologists improves survival times for patients with malignant glioma. *J Neurosurg*. 2015; 122(2): 297-302.

CASO CLÍNICO

Papel del ácido 5-aminolevulínico en la recidiva del glioblastoma

Jorge Javier Villaseñor Ledezma, Juan Álvarez Salgado, María Ángeles Cañizares Méndez, Luis Moreno Vázquez, Manuel Amosa Delgado, Francisco González-Llanos

Servicio de Neurocirugía. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Motivo de consulta

Varón de 55 años operado en diciembre de 2014 de un glioblastoma frontal derecho, con resección completa comprobada mediante resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral posquirúrgica precoz. Cumple tratamiento con radioterapia/quimioterapia según el protocolo de Stupp. Diez meses después de la intervención, sufre recidiva del glioblastoma. No presenta otros antecedentes relevantes.

Anamnesis y exploración

El paciente sólo refiere debilidad en las extremidades izquierdas. En la exploración neurológica destaca una hemiparesia izquierda 4/5 con exaltación de los reflejos osteotendinosos y Babinski ipsilaterales. La RMN cerebral muestra una lesión parasagital frontal derecha, en el borde posteroinferior de la cavidad quirúrgica; hipointensa en T1, hiperintensa en T2 y FLAIR, con captación de contraste en anillo en T1 con gadolinio, compatible con una recidiva tumoral (figura 1).

Diagnóstico y evolución

Ante la sospecha de una recurrencia tumoral bien localizada, en zona no elocuente, en un paciente joven sin factores de riesgo y con una situación basal buena, se decide reintervenir. Se reseca por completo la lesión, destacando una respuesta fluorescente positiva al ácido 5-aminolevulínico (5-ALA). El procedimiento y la evolución posquirúrgica transcurren sin incidencias. La RMN cerebral a las 24 horas de la intervención constata una resección completa tumoral (figura 2). En el momento del alta hospitalaria, el paciente ha mejorado de la hemiparesia y no presenta otra focalidad. El estudio anatomopatológico revela células gliales atípicas, necrosis en empalizada y proliferación endotelial. También se observan zonas de fibrosis, inflamación crónica, macrófagos, calcificaciones y depósitos de hemosiderina. Todos estos hallazgos son compatibles con recidiva del glioblastoma y cambios secundarios a la radioterapia.

Correspondencia:

Jorge Javier Villaseñor Ledezma. Servicio de Neurocirugía. Hospital Virgen de la Salud. Avda. Barber, 30. 45004 Toledo.

Correo electrónico: jj.villaseñor.l@gmail.com

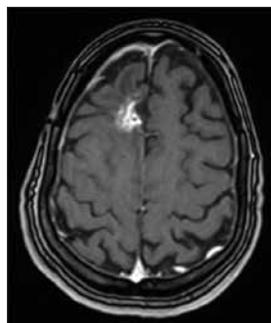


Figura 1. Resonancia magnética cerebral en secuencia T1 con contraste, corte axial, que muestra la recidiva del glioblastoma

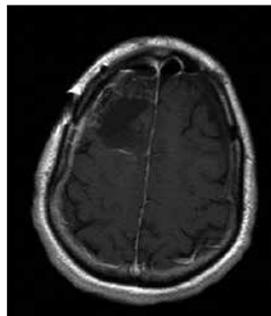


Figura 2. Resonancia magnética cerebral de control posquirúrgico a las 24 horas, secuencia T1 con contraste, corte axial, que muestra la resección completa de la lesión

Discusión y conclusión

La mayoría de los pacientes intervenidos de glioblastoma sufrirán una recidiva; la supervivencia posterior a ésta es de 5-10 meses, y tan sólo un 10-15% de los pacientes alcanzan el año de supervivencia. Una de las opciones terapéuticas en la recidiva del glioblastoma es la cirugía, considerándose el 5-ALA tan eficaz como en la cirugía inicial¹.

No existen guías estandarizadas sobre el manejo del glioblastoma recidivado, pero la reintervención es una de las opciones terapéuticas. Puesto que más del 85% de las recidivas son locales, la cirugía es técnicamente posible. Los índices de reintervención varían del 10 al 33%, según los distintos centros. La supervivencia media tras la reintervención sin tratamiento adyuvante es de 2-3 meses, mientras que con un nuevo tratamiento complementario se eleva a los 8-12 meses, sin que se incremente significativamente la morbimortalidad^{2,3}.

Stummer et al. demostraron que el uso del 5-ALA en los glioblastomas aumenta significativamente la tasa de resección completa, en comparación con los que no se utiliza (65 frente al 21%, respectivamente). Por lo tanto, los pacientes intervenidos con esta técnica tienen una mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 6 meses en comparación con el grupo control (41 frente al 21%, respectivamente)^{4,5}. Posteriormente Nabavi et al. descubrieron que, en la recidiva del glioblastoma, el 5-ALA tiene un alto valor predictivo positivo para visualizar el tumor, alcanzando supervivencias medias de 7,9 meses¹. Destacar que el 5-ALA permite diferenciar cambios glióticos o pseudoprogresión tumoral secundarios a la radio/quimioterapia^{1,6}.

Los siguientes factores contribuyen en la supervivencia del paciente con recidiva de glioblastoma: Karnofsky, quimioterapia/radioterapia, grado de resección, edad (<50 años)³. Se recomienda tener en cuenta, antes de plantear la reintervención de estos enfermos, los siguientes factores:

- ¿El paciente presenta un Karnofsky >70%?
- ¿La recidiva tumoral cruza la línea media?
- ¿El tumor involucra áreas elocuentes?
- ¿Se puede resecar más del 90% del tumor?
- ¿Se plantea completar tratamiento con quimio y/o radioterapia?
- ¿Las condiciones del paciente mejorarán después de la intervención?
- ¿El paciente desea continuar con más tratamientos?

Por lo tanto, el tratamiento neuroquirúrgico en la recidiva del glioblastoma deberá considerarse siempre, cuando se prevea mejoría del paciente y existan opciones de tratamientos adyuvantes complementarios.

Bibliografía

1. Nabavi A, Thurm H, Zountsas B, Pietsch T, Lanfermann H, Pichlmeier U, et al.; 5-ALA Recurrent Glioma Study Group. Five-aminolevulinic acid for fluorescence-guided resection of recurrent malignant gliomas: a phase II study. *Neurosurgery*. 2009; 65(6): 1.070-1.076.
2. Mandl ES, Dirven CM, Buis DR, Postma TJ, Vandertop WP. Repeated surgery for glioblastoma multiforme: only in combination with other salvage therapy. *Surg Neurol*. 2008; 69(5): 506-509; discusión 509.
3. Ryken TC, Kalkanis SN, Buatti JM, Olson JJ; AANS/CNS Joint Guidelines Committee. The role of cytoreductive surgery in the management of progressive glioblastoma: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2014; 118(3): 479-488.
4. Stummer W, Stocker S, Novotny A, Heimann A, Sauer O, Kempfski O, et al. *In vitro* and *in vivo* porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-aminolevulinic acid. *J Photochem Photobiol B*. 1998; 45(2-3): 160-169.
5. Díez Valle R, Tejada Solís S. To what extent will 5-aminolevulinic acid change the face of malignant glioma surgery? *CNS Oncol*. 2015; 4(4): 265-272.
6. Kamp MA, Felsberg J, Sadat H, Kuzibaev J, Steiger HJ, Rapp M, et al. 5-ALA-induced fluorescence behavior of reactive tissue changes following glioblastoma treatment with radiation and chemotherapy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015; 157(2): 207-213; discusión 213-214.

CASO CLÍNICO

Radionecrosis gigante recurrente imitando un glioma de alto grado: el uso de ácido 5-aminolevulínico como técnica para su diferenciación

Fernando José Rascón-Ramírez, Kita Sallabanda Díaz, Osman Alberto Salazar Ascencio, Albert Trondin, Josué Moisés Avecillas-Chasín

Servicio de Neurocirugía. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Introducción

La radionecrosis (RN) es un efecto secundario de la radioterapia (RT) que afecta principalmente a la sustancia blanca y puede aparecer desde pocas semanas hasta varios años después de haber finalizado el tratamiento^{1,2}. Tiene una incidencia del 3-9%, que aumenta a medida que mejora la supervivencia tras la RT. Se acepta que unas dosis <60 Gy en fracciones diarias de 2 Gy son seguras y tienen una incidencia menor del 5%, siendo éste el protocolo habitual para los gliomas de alto grado (STUPP)¹⁻⁴. Histopatológicamente se observa necrosis vascular fibrinoide y daño endotelial que produce un aumento de permeabilidad capilar y ocasiona edema cerebral. Asimismo, se conoce el daño directo que tiene sobre las células gliales debido a su alta sensibilidad, produciendo desmielinización y necrosis directa. Una nueva teoría señala el efecto de respuesta inmunitaria del huésped a partir de citocinas inflamatorias^{1-3,5,6}.

El principal problema consiste en diferenciar la RN de la progresión tumoral, ya que ambas entidades presentan imágenes y características clínicas similares, como focalidad neurológica, así como edema y captación de contraste en el lecho tumoral. Los estudios diagnósticos, como resonancia magnética (RMi) de perfusión y espectroscopia, PET-TAC con FDG, muchas veces nos confunden con falsos positivos o falsos negativos, lo que hace que nos planteemos la intervención quirúrgica no sólo para eliminar el efecto de masa y mejorar la calidad de vida del paciente, sino también para establecer un diagnóstico claro. El método diagnóstico de elección, según varios autores, es la resección quirúrgica y la evaluación histopatológica, siempre y cuando las condiciones de los pacientes lo permitan^{1-4,7}.

Aunque la necrosis postirradiación (con una dosis alta) es un efecto secundario de la RT bien conocido, tanto en la bibliografía consultada como en nuestra propia experiencia pocas veces hemos visto RN tan severas, repetidas, que recurran en tan po-

co tiempo y que requieran tantas intervenciones terapéuticas como la RN del caso clínico que presentamos aquí.

El uso de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) en estos casos es una herramienta útil y eficaz, intraoperatoria, que nos ayuda a tomar decisiones *in situ* y a replantear la cirugía.

Caso clínico

Mujer de 48 años que acude al hospital por presentar crisis parciales en el hemisferio izquierdo. En el estudio de RMi se observa la presencia de lesión frontal derecha sólida-quistosa de 4,2 × 3,7 × 4,5 cm con captación de contraste. Se realiza una intervención quirúrgica con extirpación superior al 90% (figura 1).

Histopatológicamente presenta un astrocitoma anaplásico gemistocítico, con Ki-67 (25%). Se instaura tratamiento según el protocolo STUPP. Las dosis de RT recibidas fueron: dosis total 60 Gy, dosis máxima 65,91 Gy, dosis mínima 51,68 Gy y dosis media 63,22 Gy; campos conformados, al final de los cuales no presenta ningún tipo de déficit neurológico. RMi de seguimiento cada 3 meses, sin signos de necrosis y/o recidiva tumoral.

A los 25 meses de concluir el tratamiento, comienza a presentar cefalea y bradipsiquia. En el estudio de RMi se aprecia la presencia de nuevas lesiones en el cuerpo calloso y el lóbulo frontal derecho con captación de contraste, sin aumento del volumen sanguíneo cerebral (VSCr), con perfusión normal y espectroscopia sugerente de RN (figura 1B).

Se realiza una biopsia estereotáxica de la lesión frontal derecha en sitios de captación de contraste. Histopatológicamente, revela RN con gliosis reactiva y un Ki-67 <3%. Se completa el tratamiento con corticoides, con mejoría clínica.

A los 28 meses la paciente sufre una hemiparesia izquierda severa 2/5 (según la escala del Royal Medical Research Council [RMRC] de Gran Bretaña, modificada) y la RMi revela crecimiento de las lesiones y aumento del edema (figura 1C). Presenta restricción de la difusión y leve aumento de perfusión (2 ×). La tomografía por emisión de positrones (PET-CT) muestra un aumento leve de la captación de FDG, que sugiere progresión tumoral. Ante la sospecha de progresión a alto grado, se decide

Correspondencia:

Fernando José Rascón Ramírez. Servicio de Neurocirugía. Hospital Clínico San Carlos. Profesor Martín Lagos s/n. Sexta planta norte. Secretaría de Neurocirugía. 28040 Madrid.

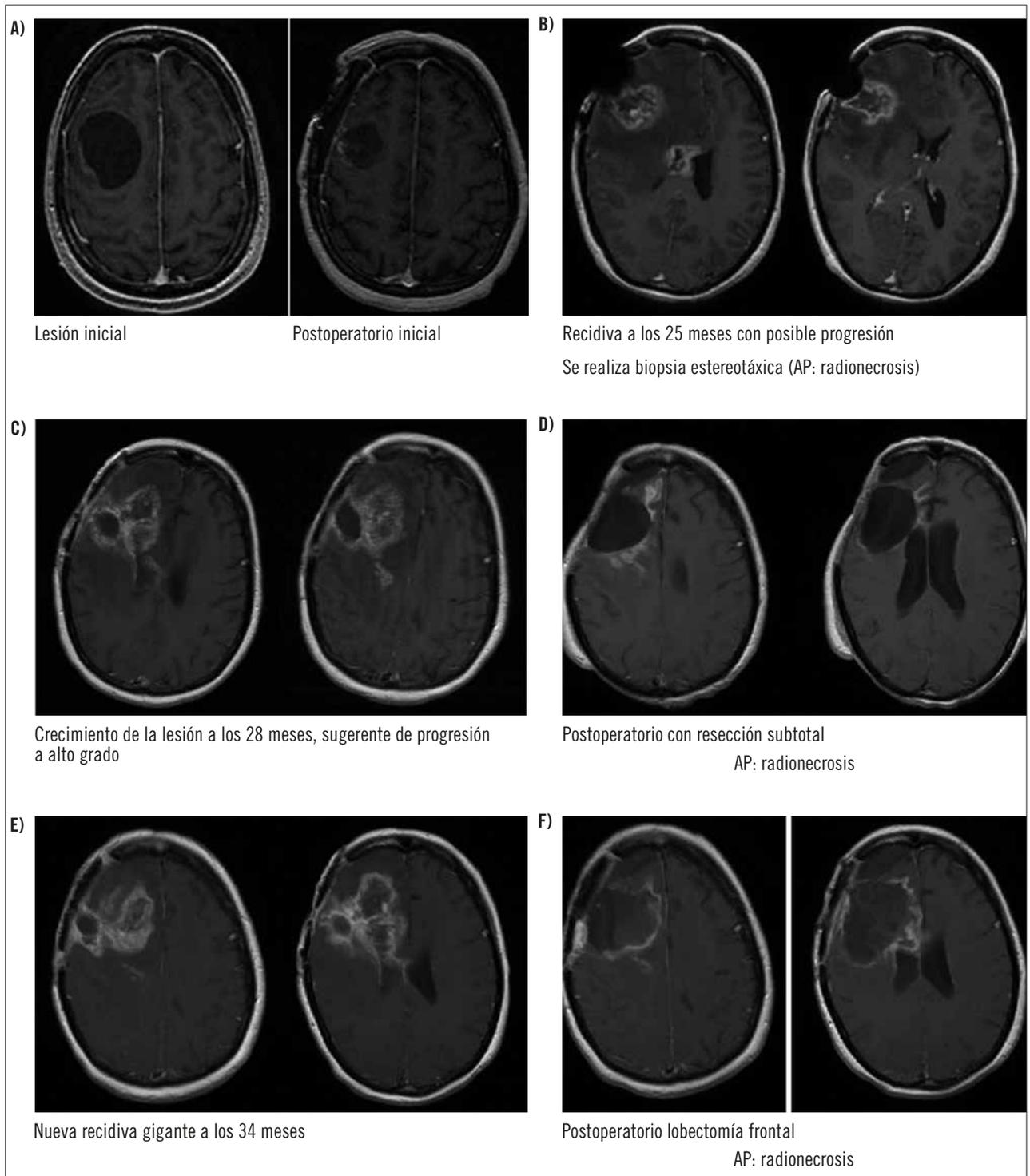


Figura 1. A) Lesión inicial nódulo-quística con pequeño realce nodular, resección subtotal, AP: astrocitoma gemistocítico anaplásico, recibe RDT y QMT; B) nueva lesión de gran tamaño a los 25 meses que sugiere progresión, AP mediante biopsia: radionecrosis; C) crecimiento de lesiones previas a los 28 meses; D) resección subtotal, AP: radionecrosis; E) nueva recidiva gigante a los 34 meses, que sugiere progresión; F) lobectomía frontal derecha, AP: radionecrosis. AP: anatomía patológica; RDT: radioterapia; QMT: quimioterapia

F.J. Rascón-Ramírez, et al.

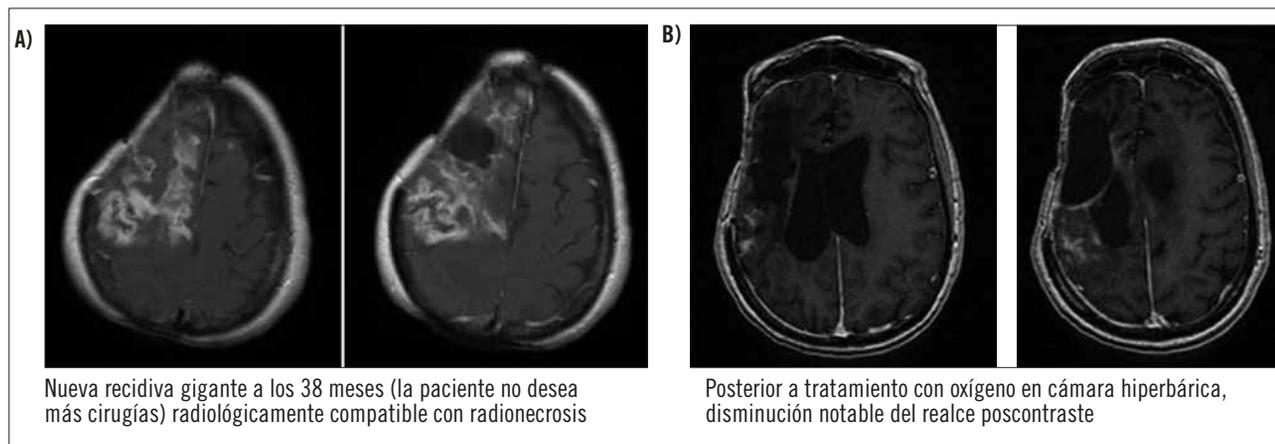


Figura 2. A) Nueva recidiva gigante a los 38 meses (dado que la paciente no desea otra intervención) radiológicamente compatible con radionecrosis y las histologías previas; se decide tratamiento con oxígeno hiperbárico; B) reducción de realce poscontraste al final del tratamiento con oxígeno por cámara hiperbárica

llevar a cabo una cirugía de rescate, por lo que se administra 5-ALA antes de la intervención. No se observa fluorescencia en ningún momento. Se realiza una extirpación subtotal de la lesión frontal derecha, cuyo estudio histopatológico resultó ser RN, gliosis reactiva y ausencia de células neoplásicas. La paciente presenta una mejoría clínica notable, con normalización del déficit motor.

A los 34 meses vuelve a presentar hemiplejía izquierda progresiva. La RMi revela una recurrencia de la lesión frontal derecha, con edema, restricción de la difusión, aumento de la perfusión, espectroscopia con elevación de ratios colina/creatina, colina/NAA, prominente pico de lípidos y lactato, que sugiere necrosis (figura 1E). Ante la hemiplejía y la ausencia de mejora con los corticoides, se vuelve a efectuar una lobectomía frontal derecha, con administración previa de 5-ALA y encontrándose una vez más ausencia de fluorescencia intraoperatoria. El estudio histopatológico revela radionecrosis, ausencia de mitosis y de células neoplásicas. La paciente mejora clínicamente, con una hemiparesia 4/5 (escala RMRC) residual.

A los 38 meses de la radioterapia vuelve a presentar una hemiparesia izquierda 3/5 (escala RMRC). La RMi muestra edema y nueva captación de contraste en la cavidad quirúrgica. La paciente rechaza una nueva biopsia/cirugía y se inicia tratamiento con oxígeno hiperbárico, con mejora clínica y radiológica (figura 2).

Conclusión

La RN severa es un fenómeno conocido. Mucho menos lo son las necrosis repetidas en tan corto plazo poscirugía, lo que nos hace pensar en lesiones estructurales permanentes a nivel mo-

lecular que reproducen necrosis. La mejor forma de tratar la RN con efecto de masa es la resección quirúrgica, que mejora la clínica de los pacientes. El uso de 5-ALA permite diferenciar intraoperatoriamente la RN de un glioma de alto grado y tomar decisiones *in situ* en cuanto al grado de resección necesario y la táctica de tratamiento que seguir, ahí donde los estudios de imagen han fracasado.

El tratamiento con oxígeno hiperbárico es útil para el control sintomático y radiológico cuando no existe un déficit severo o recidivas gigantes.

Bibliografía

1. Walker AJ, Ruzevick J, Malayeri AA, Rigamonti D, Lim M, Redmond KJ, et al. Postradiation imaging changes in the CNS: how can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Future Oncol.* 2014; 10(7): 1.277-1.297.
2. Marks JE, Baglan RJ, Prassad SC, Blank WF. Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981; 7(2): 243-252.
3. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65(2): 499-508.
4. Weller M, Van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(9): 395-403.
5. McDonald LW, Hayes TL. The role of capillaries in the pathogenesis of delayed radionecrosis of brain. *Am J Pathol.* 1967; 50(5): 745-764.
6. Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis. *Brain Tumor Pathol.* 2008; 25(2): 51-58.
7. Brandes AA, Tosoni A, Spagnoli F, Frezza G, Leonardi M, Calbucci F, et al. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology. *Neuro Oncol.* 2008; 10(3): 361-367.

CASO CLÍNICO

Utilidad del ácido 5-aminolevulínico en la resección de tumores cerebrales por debajo de los 18 años de edad

Laura González-García^a, Lorena Romero-Moreno^b, Miguel Domínguez-Páez^b, Andrea Delgado Babiano^b, Ángela Ros Sanjuan^b, Bienvenido Ros-López^b, Miguel Ángel Arráez-Sánchez^b

^aHospital Miguel Servet. Zaragoza. ^bHospital Regional Universitario de Málaga

Motivo de consulta

Pérdida de fuerza en el miembro superior derecho.

Anamnesis y exploración

Varón de 15 años sin antecedentes de interés que presenta un cuadro de 6 meses de evolución de astenia y decaimiento, así como pérdida de fuerza en el miembro superior derecho de 2 semanas de evolución.

En la exploración muestra un nivel de conciencia dentro de la normalidad y una monoparesia derecha 4+/5 de predominio braquial, sin otra focalidad neurológica. No presenta alteraciones esfinterianas y la marcha es normal.

Diagnóstico y evolución

En el estudio de resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral se observa una lesión talámica izquierda sólido-quística, de 30 mm de diámetro, con edema perilesional, captación parcheada de contraste y efecto de masa sobre el parénquima cerebral adyacente. Dada su localización y las características de la imagen, se plantea como primera hipótesis diagnóstica una lesión glial de alto grado (figura 1). En el estudio de tractografía las fibras corticoespinales se encuentran desplazadas en dirección medial, y el fascículo frontooccipital inferior discurre superficial e inferior a la lesión (figura 2).

Se realiza en una única intervención quirúrgica la exéresis tumoral subtotal guiada con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), para ampliar los márgenes sin enfermedad (figura 3). Dada la proximidad de la lesión a la cápsula interna, y con monitorización neurofisiológica, se completará la resección mediante estimulación subcortical. Ni los potenciales evocados motores ni la exploración neurológica posquirúrgica mostraron nuevos déficits. En la RMN de control se identificó un resto tumoral

con menor componente quístico y cambios inflamatorios (figura 4). Dado el diagnóstico histológico de astrocitoma fibrilar talámico de grado II, se opta por un tratamiento adyuvante con radioterapia (27 sesiones de 2 Gy; 54 Gy en total), con buena tolerancia. Un año después de la intervención quirúrgica el paciente se encuentra asintomático, sin focalidad neurológica y con recuperación completa de la hemiparesia derecha inicial.

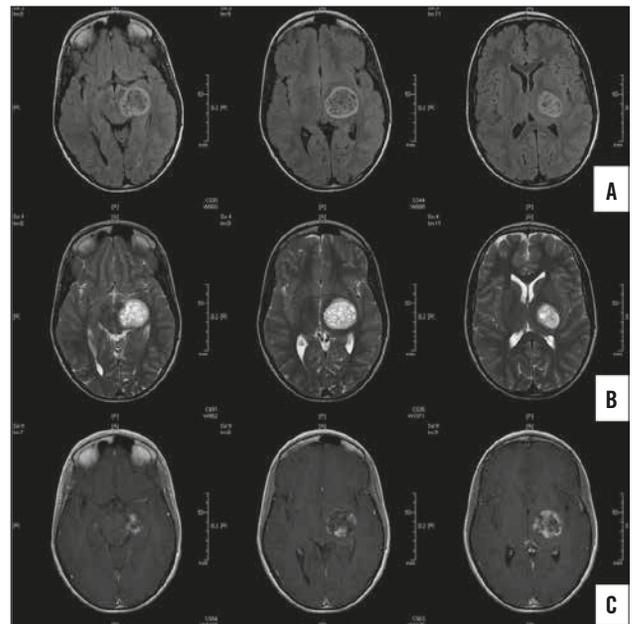


Figura 1. Resonancia magnética cerebral prequirúrgica en la que se observa una lesión intraaxial, sólido-quística y redondeada, de 30 mm de diámetro, localizada en el brazo posterior de la cápsula interna, con impronta en la cara anterolateral del tálamo izquierdo. Presenta captación de contraste parcheado, sin focos de sangrado y sin calcificaciones. Esta lesión comprime el tercer ventrículo y secundariamente provoca una leve dilatación de las astas temporales de los ventrículos laterales. A) Secuencia T1 sin contraste; B) secuencia T2 sin contraste; C) secuencia T1 con contraste

Correspondencia:

Laura González García. Servicio de Neurocirugía. Hospital Miguel Servet (Zaragoza). Paseo Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza.
Correo electrónico: gonzalezgarcialaura@hotmail.com

L. González-García, et al.

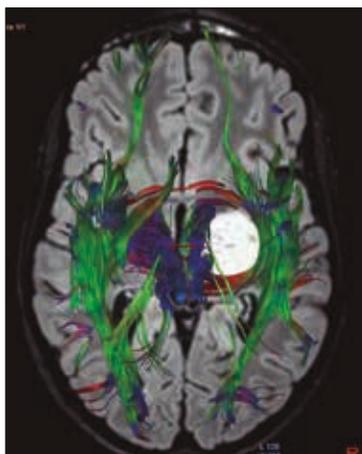


Figura 2. Tractografía. Estudio de tractografía con reconstrucciones 3D de las vías de asociación, de proyección y comisurales a nivel intracraneal (cerebro, cerebelo y tronco cerebral). La lesión se localiza en la región del brazo posterior de la cápsula interna izquierda. Las fibras del tracto de proyección corticoespinal izquierdo se encuentran desplazadas más que infiltradas, la mayor parte de ellas en dirección medial. El fascículo de asociación frontooccipital inferior izquierdo, que no se encuentra afectado, discurre superficial y en un plano discretamente inferior a la tumoración

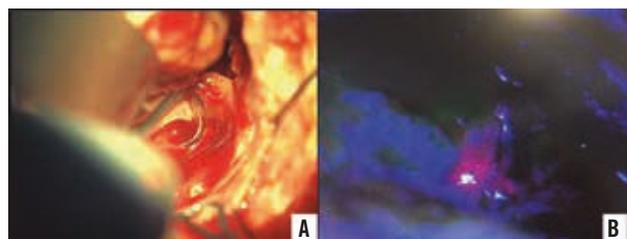


Figura 3. Imágenes intraoperatorias. Exéresis de la lesión tumoral con luz blanca (A) y fluorescencia intraoperatoria con luz azul (B)

En el control de imagen de RMN, presenta una respuesta parcial según los criterios RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group)¹, con un resto tumoral de escasa entidad (figura 5).

Discusión

El uso de fluorescencia intraoperatoria está dirigido a optimizar la resección de lesiones sugestivas de glioma de alto grado en pacientes adultos². Del mismo modo, en los tumores pediátricos una exéresis completa y segura también se ha relacionado con un mejor pronóstico a largo plazo. Por este motivo, y de forma progresiva, ha ido incrementándose el interés por su posible utilidad en la población pediátrica, y hasta la fecha se han publicado varios casos clínicos, algunas series de casos, y una revisión a escala europea en pacientes menores de 18 años³⁻⁶. No existen estudios aleatorizados ni pro-

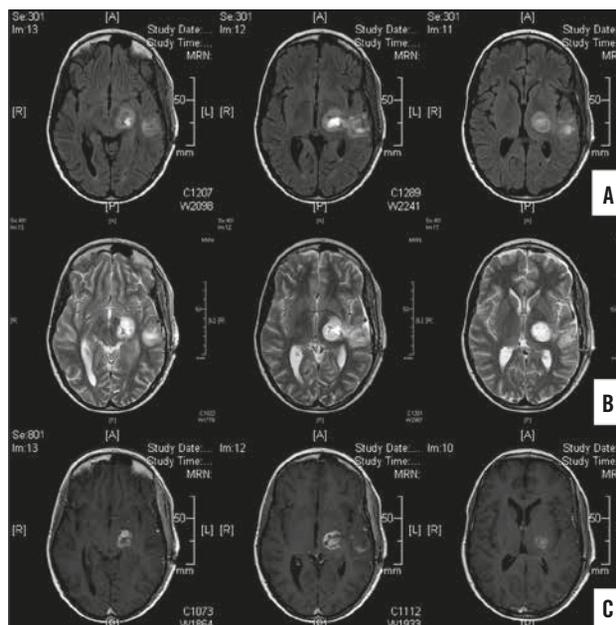


Figura 4. Resonancia magnética cerebral posquirúrgica. Imágenes en las que se identifican restos hemáticos y cambios inflamatorios (A), menor componente quístico (B) y un resto tumoral (C). A) secuencia T1 sin contraste; B) secuencia T2 sin contraste; C) secuencia T1 con contraste

pectivos relacionados con su aplicación en niños, por lo que el procedimiento quirúrgico guiado por fluorescencia se ha limitado a casos seleccionados como uso compasivo. Además de los gliomas malignos, entre los tumores pediátricos se incluyen ependimomas, astrocitomas pilocíticos, meduloblastomas y otras lesiones en las que la fluorescencia ha mostrado intensidad de forma variable³⁻⁶. Esta diversidad histológica dificulta la generalización de resultados para cada subtipo. En función de los resultados presentados hasta el momento, puede señalarse una mayor utilidad de la fluorescencia durante la intervención quirúrgica en tumores de localización supratentorial, en aquellos con captación intensa de contraste en el estudio de RMN cerebral prequirúrgico, y en una primera cirugía frente a reintervenciones. La incidencia de complicaciones en las series publicadas ha sido escasa y no muestra una relación clara con la administración del producto; sin embargo, se necesitan otros análisis estandarizados para establecer un perfil de seguridad².

En el caso clínico que hemos presentado están presentes los tres factores que se relacionan con una mayor utilidad de la fluorescencia intraoperatoria (localización supratentorial de la lesión, captación intensa de contraste en el estudio de imagen inicial y primera intervención quirúrgica), y no se han producido complicaciones posquirúrgicas asociadas al fármaco. Hace falta realizar estudios controlados en pacientes pediátricos cen-

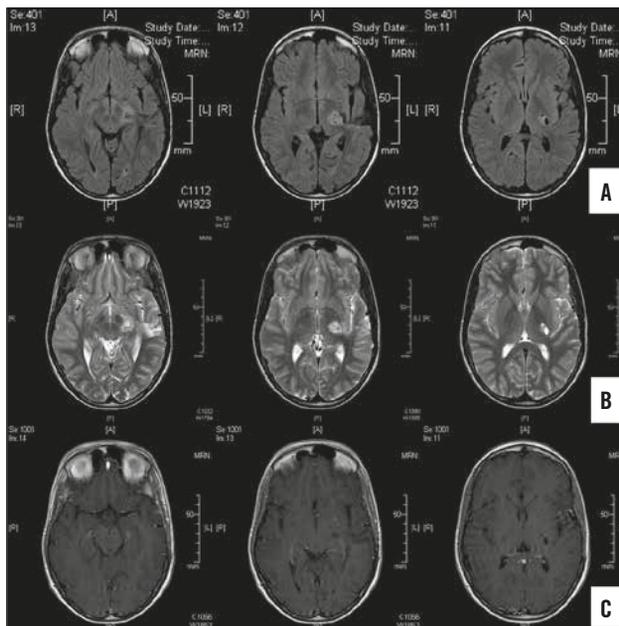


Figura 5. Resonancia magnética al año de la intervención. Se objetiva un resto tumoral de 15 mm de diámetro, sin edema perilesional (A). En el área afectada se aprecia una degeneración quística (B) y una zona de realce de aproximadamente 3 mm (C). No se observan nuevas zonas de realce patológico. A) Secuencia T1 sin contraste; B) secuencia T2 sin contraste; C) secuencia T1 con contraste

trados principalmente en la seguridad, y de forma secundaria en la evaluación del valor predictivo positivo del 5-ALA para visualizar las lesiones tumorales³.

Conclusiones

La resección tumoral guiada por fluorescencia puede considerarse un método poco invasivo para definir los márgenes tumorales durante la cirugía, lo que optimiza la resección tumoral en pacientes con gliomas de alto grado. Dada la experiencia acumulada en adultos, está aumentando el interés por su posible utilidad en pacientes pediátricos. Según los resultados en pacientes seleccionados en un contexto de uso compasivo, la fluorescencia intraoperatoria presenta una mayor utilidad en tumores de localización supratentorial, en aquellos con captación intensa de contraste en el estudio de RMN cerebral prequirúrgico, y en una primera cirugía frente a reintervenciones.

Bibliografía

1. Huang RY, Neagu MR, Reardon DA, Wen PY. Pitfalls in the neuroimaging of glioblastoma in the era of antiangiogenic and immuno/targeted therapy-detecting illusive disease, defining response. *Front Neurol.* 2015; 23(6): 33.
2. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7(5): 392-401.
3. Stummer W, Rodrigues F, Schucht P, Preuss M, Wiewrodt D, Nestler U, et al. Predicting the "usefulness" of 5-ALA-derived tumor fluorescence for fluorescence-guided resections in pediatric brain tumors: a European survey. *Acta Neurochir.* 2014; 156(12): 2.315-2.324.
4. Ruge JR, Liu J. Use of 5-aminolevulinic acid for visualization and resection of a benign pediatric brain tumor. *J Neurosurg Pediatr.* 2009; 4(5): 484-486.
5. Eicker S, Sarikaya-Seiwert S, Borkhardt A, Gierga K, Turowski B, Heiroth HJ, et al. ALA-induced porphyrin accumulation in medulloblastoma and its use for fluorescence-guided surgery. *Cent Eur Neurosurg.* 2011; 72(2): 101-103.
6. Preuss M, Renner C, Krupp W, Christiansen H, Fischer L, Merckenschlager A, et al. The use of 5-aminolevulinic acid fluorescence guidance in resection of pediatric brain tumors. *Childs Nerv Syst.* 2013; 29(8): 1.263-1.267.

Gliomat

REVISIONES Y CASOS CLÍNICOS

GLI-S01-02/2016