

# Gliomat

## REVISIONES Y CASOS CLÍNICOS

volumen 1 • n.º 2 • 2015



### EDITORIAL

Miguel Ángel Arráez

20



### EXPERTO INVITADO

El equilibrio entre máxima resección  
y resección segura en tumores gliales

Nader Sanai

21



### REVISIÓN

Impacto de la extirpación quirúrgica en la supervivencia  
del glioblastoma

Ricardo Díez Valle

22



### CASOS CLÍNICOS

Glioblastoma multiforme frontal derecho intervenido  
con resonancia magnética intraoperatoria

Thomaz Eduardo Topczewski, Sergio García, Josep González, Luis Caral Pons

27

Metástasis cerebral única de carcinoma indiferenciado

Miguel Domínguez-Páez, Laura González-García, Álvaro Martín-Gallego,  
Antonio Carrasco-Brenes, Miguel Segura-Fernández Nogueras,  
Andrea Delgado-Babiano, Ángela Ros-Sanjuán, Miguel Ángel Arráez-Sánchez

29

Resección optimizada en los glioblastomas: utilización  
de fluorescencia intraoperatoria con ácido 5-aminolevulínico  
y resonancia magnética de bajo campo como herramientas  
complementarias

Marta Brell Doval, Javier Ibáñez Domínguez

31

Uso de ácido 5-aminolevulínico en un paciente  
con astrocitoma pilocítico del adulto

Ángel Pérez Núñez, José Fernández Alén, Ana María Castaño León

35

## 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

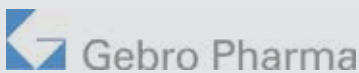
## Comité científico

Ángel Rodríguez de Lope  
Coordinador Grupo de Trabajo  
en Neuroncología 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](http://www.conlicencia.com);  
91 7021970/93 2720447).

[www.edicionesmayo.es](http://www.edicionesmayo.es)

## Editorial

El glioblastoma es un tumor de grado IV según la Organización Mundial de la Salud, con un pronóstico realmente sombrío y unas alternativas de tratamiento realmente limitadas, viejo conocido del neurocirujano. Nunca antes la comunidad neurocientífica había dirigido tantos esfuerzos y vertido tantos ríos de tinta intentando arrojar luz sobre aspectos relacionados con la tumorigénesis, el diagnóstico preoperatorio, la imagen intraoperatoria y las tecnologías resectivas, la neuropatología, la imagen y el seguimiento postoperatorio, el tratamiento radioterápico, la terapia sistémica y la neurorrehabilitación, entre otros muchos.

Aunque la labor del neurocirujano se centra obligadamente en aspectos relacionados con la intervención quirúrgica y el perioperatorio (en sentido amplio), los nuevos descubrimientos no deben permanecer ajenos a su conocimiento. Como ejemplo, las recientes publicaciones consagran un extraordinario protagonismo en la gliomagénesis a una serie de mutaciones con implicaciones pronósticas: *O-6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT)*, *isocitrate dehydrogenase gene 1 y 2 (IDH1/2)*, *p53*, *epidermal growth factor receptor (EGFR)*, *platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)*, *phosphatase y tensin homolog (PTEN)* y *phosphoinositide 3-kinase (PI3K)*. Estos parámetros están generando un cambio en el paradigma del diagnóstico y la clasificación de los tumores gliales, complementando, y en ocasiones sustituyendo, al diagnóstico morfológico clásico. Estos marcadores de la agresividad tumoral, por supuesto, son objeto de especial atención ante la posibilidad de ser utilizados como dianas terapéuticas, habiendo irrumpido todo ello en un periodo de tiempo relativamente reducido.

Estos extraordinarios avances en el campo de la biología molecular y genética son superponibles a los experimentados en el resto de las disciplinas, que día a día se esfuerzan por mejorar el conocimiento y la supervivencia de los pacientes con estos desafiantes tumores. Desde este editorial seguiremos invitando a diferentes especialistas destacados en el campo de los tumores gliales, no sólo para conocer sus opiniones acerca del manejo quirúrgico, sino también para complementar nuestro conocimiento desde la mencionada óptica multidisciplinaria. El desarrollo de los comités neurooncológicos a lo largo y ancho de nuestra geografía hospitalaria nacional da idea del interés por el enfoque multidisciplinario y de cómo nuestro resumen sobre los avances en biomarcadores sugiere que éste y otros conocimientos básicos deben estar asimilados por todos los interesados en el campo de los tumores gliales.

En el presente número nos honra con su opinión como «pluma invitada» el Dr. Nader Sanai, quien ha glosado su visión acerca de las perspectivas actuales del tratamiento quirúrgico en los tumores gliales. Tras haber trabajado junto al Dr. M. Berger en la Universidad de San Francisco, desde el año 2010 es Director del Neurosurgical Oncology y Director del Brain Tumor Research Center, en el prestigioso Barrow Neurological Institute que dirige el profesor Robert Spetzler. Aunque el contenido de su aportación está centrado en aspectos de la cirugía, su actividad en la investigación básica ha estado centrada en la relación entre determinadas subpoblaciones progenitoras endógenas del sistema nervioso central y la aparición de gliomas. Junto con el grupo del Dr. Shi contribuyó a establecer y validar metodologías para el aislamiento, el cultivo y la caracterización de las células de la zona subventricular. Las células gliales de la región subventricular (o región subependimaria) y su capacidad para la migración son objeto de especial atención para ciertas publicaciones, como *Nature*.

Esperamos que este nuevo número de *Gliomat* resulte de interés para todos los interesados en esta emblemática patología neuroquirúrgica.

Miguel Ángel Arráez

Director

## EXPERTO INVITADO

## El equilibrio entre máxima resección y resección segura en tumores gliales

### The balance between maximal resection and safe resection in glial tumors

Nader Sanai, MD

Barrow Neurological Institute. Arizona (EE.UU.)

La intervención quirúrgica sigue siendo el primer paso del tratamiento eficaz del glioma. La magnitud de la resección del glioma aún es controvertida, pero la bibliografía moderna descubre buenas oportunidades para una intervención neuroquirúrgica precoz. Tanto para los gliomas hemisféricos de escasa malignidad como para los de elevada malignidad, cada vez existen más evidencias de que una resección quirúrgica extensa se asocia a una esperanza de vida más favorable. Se puede conseguir una resección agresiva segura mediante microcirugía combinada con técnicas de cartografía intraquirúrgica, incluso aunque el tumor afecte a vías funcionales significativas.

Para el neurocirujano oncólogo, las resecciones de gliomas mediante craneotomía con el paciente despierto, aplicando técnicas de estimulación intraquirúrgica para hacer la cartografía, se asocian a menos déficits neurológicos y a una resección más extensa. A diferencia de la función motora, el habla y el lenguaje están distribuidos de forma variable y ampliamente representados, lo que destaca la utilidad de hacer la cartografía del lenguaje en esta población concreta de pacientes. Sin embargo, más allá de las técnicas de estimulación, los complementos intraquirúrgicos emergentes, como los fluoróforos específicos de los tumores, entre ellos el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), ofrecen una visualización de la infiltración tumoral a tiempo real. El 5-ALA no sólo ayuda a visualizar la infiltración del glioblastoma con un microscopio quirúrgico estándar, sino que con técnicas de microscopía quirúrgica avanzadas se puede detectar la fluorescencia de las células tumorales inducida por el 5-ALA, tanto en los gliomas poco malignos como en los muy malignos, y en los límites entre el tumor y el cerebro sano. Como siempre, la resección con microcirugía se debe ponderar con el riesgo del compromiso quirúrgico. Afortunadamente, hoy en día los avances en las técnicas de estimulación intraquirúrgica permiten extirpar tumores muy evidentes con una morbilidad mínima. El paso siguiente, el surgimiento de la cirugía guiada por fluorescencia, promete convertirse en un paradigma quirúrgico que permita la resección agresiva de un tumor hasta los límites de la infiltración microscópica.

#### Correspondencia

Nader Sanai. Barrow Neurosurgical Institute. 2910 N 3rd Ave, Phoenix, AZ 85013. USA. E-mail: [nader.sanai@bnaneuro.net](mailto:nader.sanai@bnaneuro.net)

Neurosurgical intervention remains the first-step in effective glioma management. The value of glioma extent of resection remains controversial, but the modern literature reveals important opportunities for early neurosurgical intervention. For both low-grade and high-grade hemispheric gliomas, mounting evidence demonstrates that a more extensive surgical resection is associated with a more favorable life expectancy. Combined with intraoperative mapping techniques, aggressive microsurgical resection can be safely pursued even when tumors occupy essential functional pathways.

For the neurosurgical oncologist, glioma resections using awake craniotomy and intraoperative stimulation mapping techniques are associated with fewer neurological deficits and more extensive resection. Unlike motor function, speech and language are variably distributed and widely represented, thus emphasizing the utility of language mapping in this particular patient population. Beyond functional stimulation techniques, however, emerging intraoperative adjuncts such as tumor-specific fluorophores, including 5-aminolevulinic acid (5-ALA), provide real-time visualization of tumor infiltration. Not only can 5-ALA help visualize glioblastoma infiltration using a standard operating microscope, but advanced intraoperative microscopy techniques can help identify cellular 5-ALA-induced tumor fluorescence within low- and high-grade gliomas and at the brain-tumor interface.

As always, microsurgical resection must be balanced by the risk of neurological compromise. Fortunately, advances in intraoperative stimulation techniques now enable resection of highly eloquent tumors with minimal morbidity.

As a next step, the emergence of fluorescence-guided surgery promises to become a new operative paradigm enabling aggressive tumor resection to the margins of microscopic infiltration.

## REVISIÓN

# Impacto de la extirpación quirúrgica en la supervivencia del glioblastoma

Ricardo Díez Valle

Departamento de Neurocirugía. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

## RESUMEN

No existe evidencia de nivel 1 del beneficio de la resección en la supervivencia de los pacientes con glioblastoma. Sin embargo, una mayoría de datos (que incluyen una evidencia de nivel 2b) sugieren que los pacientes que se someten a extirpación completa de la porción captante de contraste viven más que los que no lo hacen. Hay una relación continua no lineal entre mayor extirpación y supervivencia.

En cualquier caso se trata de un beneficio limitado, con una ganancia mediana en torno a 5 meses, por lo que es importante conseguir esa resección sin perjudicar la calidad de vida del paciente. La aparición de la cirugía guiada con fluorescencia, la resonancia intraoperatoria y la monitorización neurofisiológica han aumentado los porcentajes de extirpación completa, controlando las complicaciones. La extirpación completa eleva el beneficio proporcionado por las terapias adyuvantes; por ello, el incremento en las tasas de extirpación completa podría contribuir a las modestas mejoras en supervivencia observadas en los últimos años.

**Palabras clave:** glioblastoma, cirugía, supervivencia, monitorización neurofisiológica, cirugía guiada con fluorescencia.

## ABSTRACT

There is no level 1 evidence to prove that surgery increases survival for glioblastoma. However, most data, including level 2b evidence, suggest patients who get complete resection of contrast-enhancing tumor live longer. There is a continuous non linear relationship between resection and survival.

The benefit is only around 5 month difference in median survival, so is very important to achieve the resection without significant impairment on quality of life. The introduction of fluorescence guided-surgery, intraoperative MRI and neurophysiological monitoring have all contributed to a growing rate of complete resection with low incidence of neurological complications.

Complete resection increases the benefit from adjuvant therapies; the recent increase in complete resection rates could explain part of the improvement in survival observed in recent years.

**Keywords:** glioblastoma, surgery, survival, neurophysiological monitoring, fluorescence guided surgery.

## Introducción

El beneficio de la extirpación quirúrgica en el glioblastoma (GBM) es una discusión clásica en neurocirugía. No existen estudios con un nivel de evidencia 1 y quizá nunca se puedan realizar, porque ni los médicos ni los propios pacientes lo considerarían aceptable dada la cantidad de datos acumulados. La falta de evidencia directa de alto nivel obliga al profesional que quiera tener un criterio fundamentado a conocer en profundidad los datos que se encuentran en los trabajos publicados, repasando sus fortalezas y debilidades.

El objetivo de esta revisión es precisamente exponer los aspectos más relevantes para este asunto a partir de los numerosos artículos publicados sobre el tema.

## Correspondencia

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

## Separación por histologías

Aunque puede que mucho de lo que se diga del glioblastoma sea aplicable a los astrocitomas anaplásicos, existen diferencias en la supervivencia entre los gliomas de grado 3 y el GBM, que pueden confundir los resultados si se mezclan los casos. El antiguo grupo de gliomas de alto grado ha perdido totalmente su sentido por las diferencias de supervivencia entre unos tipos tumorales y otros. Esto es conocido desde hace más de 20 años y ha quedado confirmado con los datos moleculares recientes, incluyendo las mutaciones del gen *IDH* y la deleción del fragmento 1p19q<sup>1</sup>. Esto debe tenerse muy en cuenta a la hora de interpretar la bibliografía, ya que las conclusiones en cuanto a supervivencia no tienen ningún valor si no se separa la supervivencia del GBM de los gliomas de grado 3; esto excluye muchas de las publicaciones sobre el tema anteriores a los años noventa. Podría ocurrir que incluso en la bibliografía que trata exclusivamente del GBM subsistan diferencias moleculares entre ti-

R. Díez Valle

pos de GBM como factor de confusión. Sin embargo, las diferencias encontradas hasta hoy no parecen alterar demasiado las conclusiones. Por el momento sabemos que los GBM con una mutación del *IDH* tienen mejor pronóstico, pero éstos son muy pocos. Un porcentaje de ellos quedaría eliminado de las series de GBM primarios porque han sido primeros tumores de bajo grado malignizados; y el porcentaje en los tumores *de novo*, que oscila en torno al 8%, es pequeño y además suele darse en pacientes más jóvenes<sup>1</sup>, por lo que se asocia a un factor de buen pronóstico ya conocido y controlado en las series grandes. Entre los demás factores, el grupo que tiene mutación del *TERT* es el de peor pronóstico, pero se ve en los pacientes mayores y representa el mayor porcentaje de los GBM, por lo que no parece que pueda introducir un sesgo. La metilación del promotor del *MGMT*, que representa algo menos de la mitad de los casos, supone un mejor pronóstico y sí podría introducir un sesgo si por algún motivo se asociara con cirugía más o menos completa o tuviera distinta frecuencia en distintas poblaciones, lo que no se ha descrito, que sepamos.

### Control objetivo de la resección con neuroimagen

En cualquier estudio del efecto de un tratamiento es esencial controlar la dosis que recibe el paciente. Para los tratamientos quirúrgicos, el hecho de que la cirugía sea diferente en cada caso se convierte en un gran problema, ya que no contar con una medida de la cirugía realizada es como desconocer la dosis de un fármaco, y todo el análisis puede resultar inútil. Para analizar la supervivencia de un tumor en relación con la cirugía es necesario conocer el grado de resección. Y para ello, hemos de disponer de una forma de ver y medir el tumor. La aparición de la tomografía axial computarizada (TAC) primero y, sobre todo, de la resonancia magnética (RM) permitió, por primera vez, medir el tumor dentro del cerebro. Los trabajos de Kelly et al.<sup>2</sup> permitieron asimismo conocer que en los gliomas difusos existe, en todos los casos, un componente de tumor sólido y un componente de tumor infiltrante que se mezcla con tejido potencialmente funcionante. El componente de tumor sólido se corresponde de manera aproximada con el volumen que capta gadolinio, mientras que el difuso no tiene un claro correlato en la imagen, siendo su relación con la alteración de señal en T2 imperfecta.

El trabajo realizado en 1994 por Albert et al.<sup>3</sup> incorporó por primera vez la valoración del tumor residual posquirúrgico con RM precoz. Estos autores encontraron tumor residual captante de contraste en el 18% de los casos, mientras que los neurocirujanos participantes creían que habían extirpado todo el tumor sólido en el 54% de los casos. Este interesante dato de la disparidad entre la percepción del neurocirujano y la RM postoperatoria ha sido confirmado por otro grupo, en la Universidad de Michigan<sup>4</sup>. Estos investigadores recogieron, en una serie moder-

na de 46 pacientes operados entre 2006 y 2009, un 50% de casos donde el cirujano consideró resección completa, mientras que sólo en un 17% de los casos la resección fue completa por RM; además, la RM encontró tumor residual en un 69% de los casos en los que el cirujano creía haber realizado una extirpación completa.

Al mismo tiempo, Albert y su equipo comprobaron que los pocos casos en los que no había tumor residual captante de contraste tenían una supervivencia mucho más larga. Y la aparición del control con RM precoz proporcionaba una solución al problema de estudiar el efecto de la cirugía sin conocer con certeza cómo había sido la resección realizada.

### Control de las variables pronósticas asociadas y medición volumétrica

En 2001, el grupo del MD Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas liderado por Raymond Sawaya publica uno de los trabajos más citados de la literatura neuroquirúrgica<sup>5</sup>. En él, los autores analizan la influencia de la extirpación sobre la supervivencia a partir de una serie de 416 pacientes. Este trabajo valida los resultados previos de Albert y su equipo, pero además aporta dos novedades muy importantes. La primera es que no se valora solo la extirpación completa o incompleta, sino que se mide el volumen del tumor antes y después y se analiza el grado de resección como una variable cuantitativa. La otra aportación es que se identifican otras variables con un impacto en la supervivencia y se realiza un análisis multivariante. Las variables pronósticas identificadas fueron la edad, el estado funcional, el grado de necrosis y la captación de contraste en la RM. El análisis multivariante encontró un efecto beneficioso de la cirugía, que era independiente de las variables pronósticas citadas. Este trabajo es sólido por el número de pacientes y porque la recogida de datos fue prospectiva, con muy pocas pérdidas de seguimiento; solo 4 pacientes de 420 fueron excluidos por no disponer de las RM. Queda como debilidad que el estudio no es aleatorizado; no puede excluirse, con este diseño, que la extirpación más o menos amplia esté asociada a factores de confusión no controlables en el análisis multivariante, como el hecho de que sea un tumor más difuso, o más profundo, lo que a su vez podría corresponder a tumores intrínsecamente más agresivos. Aunque las conclusiones de este trabajo son claras, algunos de los resultados de su análisis estadístico han sido fuente de confusión en diversos autores posteriores, por lo que conviene precisar un poco. Este trabajo incluyó a pacientes tratados por primera vez y a otros que ya habían recibido algún tratamiento previo. Si se analizan todos los casos, el beneficio de la cirugía es estadísticamente significativo desde un 89% de extirpación; si se analiza sólo el subgrupo tratado por primera vez, el beneficio es demostrable desde el 95% de extirpación. Esta diferencia se debe al distinto número de pacientes y es una cuestión de potencia estadística. Los datos sugieren que la re-

sección debería tener una cierta extensión para influir en la supervivencia, pero el estudio no estaba diseñado ni tenía potencia para determinar cuál es ese umbral. Aparte de ese aspecto, no se observó diferencia en la supervivencia de los pacientes con extirpaciones del 98% frente al 99 o el 100%, por lo que se concluye que extirpaciones del 98% del volumen o más se asocian a un beneficio significativo. Ello no quiere decir que los autores afirmen que da igual un 98 que un 100% o que el estudio permita resolver esas diferencias. Aunque este trabajo ha sido citado para justificar una estrategia de «todo o nada», en el sentido de que si no es posible la resección completa es mejor no hacer una resección, ésta no es la conclusión del estudio ni es lo que han defendido sus autores.

Posteriormente, en 2011, el grupo de Mitchel Berger, del UCSF Medical Center de San Francisco, en California, publicaba una revisión similar, con una casuística mayor, en la que se incluían 500 pacientes, todos ellos tratados desde la primera cirugía<sup>6</sup>. Este artículo encuentra los mismos factores pronóstico: edad, estado funcional y grado de resección. Al tener mayor potencia resuelve mejor los problemas de umbral, demostrándose el beneficio de la cirugía desde un 78% de volumen extirpado y con una diferencia significativa entre el 98, el 99 y el 100% de resección. Es interesante destacar que estos autores incluyen pacientes de la era moderna y señalan que todos fueron tratados de forma estándar con quimioterapia y radioterapia. Como referencias, la mediana de resección fue del 96% del volumen, y la mediana de supervivencia de 12,2 meses para el total de pacientes y de 16 meses para aquellos con extirpación completa.

Otra serie de gran tamaño (259 pacientes) con medición volumétrica fue publicada por Chaichana et al., del Johns Hopkins Hospital (Baltimore), en 2013<sup>7</sup>. Este grupo encuentra un beneficio estadísticamente significativo con resecciones por encima del 70%. Entre las diferencias de este trabajo y los dos previos podemos citar que su tasa de resección es menor, pues la media de volumen extirpado es del 81% (frente al 89% de Lacroix et al.; Sanai no da el dato de media pero sí la mediana de extirpación, que fue del 96%, frente al 98% de Lacroix, ambos claramente por encima de la serie del hospital de Baltimore). Es posible que este trabajo tenga más pacientes con extirpaciones intermedias, lo que permite evaluar mejor las diferencias en un umbral menor.

Es interesante señalar otra serie reciente, de la German Glioma Network, con 345 pacientes, cuyo resultado, recogido en el título, contradice alguna de las conclusiones de los previos: «Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy»<sup>8</sup> (la extirpación completa, pero no la incompleta, prolonga la supervivencia en la era de la radioquimioterapia). Este trabajo defiende la interpretación previa del tipo «todo o nada». En el estudio, los pacientes se clasificaron en extirpación completa o incompleta, sin medi-

ción volumétrica, quedando 148 pacientes con resecciones incompletas. Cuando en el análisis multivariante se compara la supervivencia de los pacientes con extirpación completa o incompleta frente a la de sólo biopsia, la *hazard ratio* para la extirpación completa es de 0,60 ( $p=0,003$ ), mientras que la de la extirpación parcial es de 0,85 ( $p=0,308$ ). Por tanto, no se observa diferencia estadísticamente significativa (lo que no significa en modo alguno que se pueda concluir que no hay diferencia). Con los datos que conocemos de series previas más extensas debemos interpretar, en primer lugar, que quizá la N es insuficiente para la diferencia; y en segundo lugar, y más importante, ya sabemos que las resecciones parciales afectan más a la supervivencia cuanto más se acercan a la completa. Si en ese grupo de resección incompleta hay muchos pacientes con resecciones por ejemplo del 40%, el beneficio que puedan aportar algunas resecciones del 80% será imposible de detectar. Los autores no llevaron a cabo un estudio volumétrico, por lo que no es posible aclarar este aspecto, pero su conclusión final es engañosa.

Por último, la más reciente y concluyente de las grandes series retrospectivas ha sido publicada, de nuevo, por el grupo del MD Anderson Cancer Center<sup>9</sup>. En esta revisión de 2014 se incluyen 721 pacientes, todos ellos operados por primera vez en el centro. Este estudio utiliza herramientas estadísticas más sofisticadas para resolver mejor los problemas metodológicos de los trabajos previos. Así, para estudiar los factores que afectan a la supervivencia de un paciente intervenido emplea un modelo de tiempo de vida acelerada (AFT). Se trata de un modelo de regresión de supervivencia que tiene en cuenta distintas covariables y que se utiliza para construir una herramienta de predicción de supervivencia probabilística para cada paciente. Los factores con influencia que encuentran los investigadores son los ya conocidos de edad, estado funcional y extensión de la resección, a los que se añade la utilización de radioterapia concurrente con temozolomida. La conclusión más importante de este sofisticado modelo es que se encuentra una relación continua, no lineal, entre la supervivencia esperable y el grado de resección. Esta relación desaconseja una estrategia quirúrgica basada en umbrales rígidos de grado de resección, y por el contrario aporta evidencia explícita a favor de la máxima resección segura en el GBM. El modelo desarrollado está disponible en Internet ([www.neurosurgeryriskprofiles.com](http://www.neurosurgeryriskprofiles.com)) y da una estimación de la supervivencia en función del grado de resección, considerando la edad y el estado funcional del paciente.

### Trabajos aleatorizados

Como decíamos al principio, no existe un trabajo aleatorizado con diseño y tamaño para considerar una evidencia de nivel 1, pero algunos estudios aleatorizados han aportado datos importantes.

Vuorinen et al. publicaron, en 2003, un trabajo donde pacientes mayores de 65 años fueron aleatorizados a resección o sólo biopsia<sup>10</sup>. El grupo con resección tuvo una supervivencia



R. Díez Valle

significativamente mayor que el grupo con sólo biopsia (171 días frente a 146,  $p=0,0346$ ). Se incluyeron tan sólo 10 pacientes en el grupo de cirugía y 13 en el de biopsia. Este estudio no se considera de evidencia de nivel 1 por el pequeño número de pacientes.

Stummer et al., por su parte, publicaron en 2006 un trabajo en el que 322 pacientes fueron aleatorizados a cirugía con fluorescencia con 5-aminolevulínico (5-ALA) o sin ella<sup>11</sup>. Dado que se demostró que el uso de 5-ALA aumentaba la resección, indirectamente se aleatorizaron a una resección más o menos amplia. Un análisis posterior de estos pacientes, reclasificando entre extirpación completa o incompleta, ha proporcionado evidencia de nivel 2b del beneficio de la extirpación completa en la supervivencia<sup>12</sup>. Este estudio mostró un beneficio de 4,9 meses para la resección completa frente a la incompleta (16,7 frente a 11,8).

Otro ensayo con un planteamiento similar es el publicado por el grupo de Frankfurt con resonancia magnética intraoperatoria (RMi) de bajo campo<sup>13</sup>. En este estudio se aleatorizó a ser operado con RMi o sin ella; sin embargo, los problemas de reclutamiento impidieron alcanzar una muestra suficiente para estudiar la supervivencia.

Dos trabajos aleatorizados a distintos tratamientos para el GBM han encontrado terapias eficaces: el de Westphal et al. con carmustina intralesional<sup>14</sup> y el de Stupp et al. con temozolomida<sup>15</sup>; en ambos, el análisis de subgrupos muestra un beneficio para los pacientes con extirpación completa.

### Complicaciones quirúrgicas y supervivencia

Se ha descrito una asociación entre déficit motor o del lenguaje posquirúrgico y menor supervivencia<sup>16</sup>. Esta asociación a veces se cita como argumento en contra de la resección extensa. No obstante, deben tenerse en cuenta algunos aspectos. En primer lugar, está basada en un único trabajo retrospectivo, en el que se identifica como variable independiente. Otros autores la relacionan con el hecho de que los pacientes con déficits reciben menos tratamientos adyuvantes. Por otra parte, en un artículo paralelo, los mismos autores identifican que la resección completa sí se asocia a mayor supervivencia<sup>17</sup>; luego esto sería un argumento a favor de la máxima resección con la máxima seguridad, lo cual es un objetivo aceptado por todos. Esta dualidad ha llevado en los últimos años a un número creciente de recomendaciones de acompañar la cirugía con intención de resección máxima con monitorización neurofisiológica, con excelentes resultados<sup>18,19</sup>.

### Resultados de la resección.

#### Ayudas a la resección en el siglo XXI

A la vista de los artículos previamente publicados, en la actualidad la mayoría de los grupos aceptan que los pacientes en los que se ha conseguido una extirpación amplia viven más. Sin

embargo, ése es un resultado infrecuente en la mayoría de las series publicadas. En una revisión de 2008 de las series con medición de volumen pre y poscirugía, las tasas de resección fueron del 23% según la Universidad de Washington (pacientes operados en 1980-1991)<sup>20</sup>, del 33,7% en la UCLA (pacientes operados en 1999-2004)<sup>21</sup> y en un 48% eran resecciones de más del 98%<sup>5</sup>. En las series no volumétricas a veces es difícil precisar la tasa de resecciones completas porque se han mezclado en conceptos como «gross total resection» las completas y las casi completas, con criterios variables. Recientemente se ha recomendado utilizar la expresión «resección completa del tumor captante de contraste» (CRET en sus siglas en inglés) para ganar precisión<sup>22</sup>.

Como ejemplo reciente de lo infrecuente de la extirpación completa con microcirugía tradicional, en una serie de 46 pacientes operados entre 2006 y 2009<sup>4</sup> un grupo de expertos consideró posible una extirpación completa segura en 17 pacientes, pero sólo se consiguió en 4.

La aparición de la resonancia intraoperatoria (RMi) y de la fluorescencia con 5-aminolevulínico (5-ALA) está cambiando estos resultados. Con 5-ALA ya se consiguió un 65% de extirpaciones completas en un estudio aleatorizado<sup>11</sup>; posteriormente se han publicado tasas en torno al 80%<sup>19,23,24</sup>. Con RMi se ha publicado una tasa de extirpación completa del 86%<sup>25</sup>.

Estos artículos donde la tasa de resección se ha incrementado de cerca de un tercio de casos a aproximadamente tres cuartos tienen el interés adicional de eliminar un posible sesgo que ha persistido en las grandes series retrospectivas, en el que las mayores supervivencias del grupo con extirpación completa podrían asociarse al subgrupo de pacientes más jóvenes, en mejor estado funcional, con tumores más pequeños, superficiales y mejor definidos, que fueran intrínsecamente menos agresivos por la propia biología tumoral. Si esto fuera así, al incluir más pacientes en el grupo de extirpación completa los resultados podrían ser peores. En una serie reciente, el 73% de los GBM *de novo* tuvieron extirpaciones completas y la mediana de supervivencia de los pacientes con resección completa fue de 21 meses, lo cual sugiere que no es el caso<sup>26</sup>.

### Asociación de cirugía y otras terapias

Un último aspecto es plantear el papel que puede tener la cirugía en la perspectiva de encontrar un tratamiento eficaz para el GBM. Incluso los defensores más convencidos del tratamiento quirúrgico aceptan que el beneficio proporcionado es de algunos meses, y por mucho que se mejore la cirugía, no podrá ser curativa. Se ha discutido si la aparición de terapias eficaces haría inútil la extirpación. Hasta el momento ha ocurrido lo contrario: en los dos trabajos aleatorizados que han encontrado tratamientos eficaces, con carmustina intralesional y con temozolomida, el beneficio de estas terapias fue mayor en los pacientes que se habían sometido a extirpación completa<sup>27</sup>. De

hecho, los análisis de esos trabajos muestran que el beneficio se concentra en los pacientes con extirpación y que en los pacientes sin extirpación dicho beneficio no hubiera sido significativo. Esto mismo ocurre en otro trabajo reciente, donde sólo los pacientes con resección completa tuvieron un beneficio significativo con temozolomida<sup>28</sup>. Se ha propuesto que la presencia de enfermedad residual mínima es un requisito para el funcionamiento de algunos tratamientos, como es el caso de la inmunoterapia. Distintos ensayos en marcha con inmunoterapia con células dendríticas están basados en este supuesto y sólo reclutan pacientes con enfermedad mínima residual.

Algunos trabajos de la era posttemozolomida han recogido una mejora en la supervivencia más allá de los 14,6 meses del trabajo de Stupp et al.<sup>15</sup>, con medianas en torno a los 18 meses. Un aumento en las tasas de extirpación podría ser una de las causas de esa mejora<sup>29</sup>.

## Bibliografía

- Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma groups based on *1p/19q*, *IDH*, and *TERT* promoter mutations in tumors. *N Engl J Med*. 2015; 372(26): 2.499-2.508.
- Kelly PJ, Dumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg*. 1987; 66(6): 865-874.
- Albert FKMD, Forsting MMD, Sartor KMD, Adams HDIM, Kunze SMD. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery*. 1994; 34(1): 45-61.
- Orringer D, Lau D, Khatri S, Zamora-Berridi GJ, Zhang K, Wu C, et al. Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival. *J Neurosurg*. 2012; 117(5): 851-859.
- Lacroix M, Abi-Said D, Fournier DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001; 95(2): 190-198.
- Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*. 2008; 62(4): 753-764; discusión 264-266.
- Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramírez R, Raza SM, Pascual-Gallego M, Ibrahim A, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2014; 16(1): 113-122.
- Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkha G, et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol*. 2013; 24(12): 3.117-3.123.
- 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.
- Vuorinen V, Hinkka S, Farkkila M, Jaaskelainen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people —a randomised study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003; 145(1): 5-10.
- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. 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.
- Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*. 2008; 62(3): 564-576; discusión 564-576.
- Senft CMD, Seifert VMD, Hermann EMD, Franz KMD, Gasser TMD. Usefulness of intraoperative ultra low-field magnetic resonance imaging in glioma surgery. *Neurosurgery*. 2008; 63(4 suppl 2): 257-267.
- Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol*. 2003; 5(2): 79-88.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352(10): 987-996.
- McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL, Than KD, Weingart JD, Quinones-Hinojosa A. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*. 2009; 65(3): 463-469; discusión 469-470.
- McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg*. 2009; 110(1): 156-162.
- Feigl GC, Ritz R, Moraes M, Klein J, Ramina K, Gharabaghi A, et al. Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. *J Neurosurg*. 2010; 113(2): 352-357.
- Schucht P, Beck J, Abu-Isa J, Anderegg L, et al. Gross total resection rates in contemporary glioblastoma surgery: results of an institutional protocol combining 5-aminolevulinic acid intraoperative fluorescence imaging and brain mapping. *Neurosurgery*. 2012; 71(5): 927-936.
- Keles GE, Anderson B, Berger MS. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg Neurol*. 1999; 52(4): 371-379.
- Pope WB, Sayre J, Perlina A, Villablanca JP, Mischel PS, Cloughesy TF. MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas. *Am J Neuroradiol*. 2005; 26(10): 2.466-2.474.
- Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, Heimberger AB, Sampson JH, Wen PY, et al. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. *Neurosurgery*. 2012; 70(1): 234-243; discusión 243-244.
- Díez Valle R, Tejada Solís S, Idoate Gastearena MA, García de Eulate R, Domínguez Echavarrí P, Aristu Mendiroz J. Surgery guided by 5-aminolevulinic acid fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in single-center experience. *J Neurooncol*. 2011; 102(1): 105-113.
- Della Puppa A, De Pellegrin S, d'Avella E, Gioffre G, Rossetto M, Gerardi A, et al. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence guided surgery of high-grade gliomas in eloquent areas assisted by functional mapping. Our experience and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013; 155(6): 965-972; discusión 972.
- 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.
- Aldave G, Tejada S, Pay E, Marigil M, Bejarano B, Idoate MA, et al. Prognostic value of residual fluorescent tissue in glioblastoma patients after gross total resection in 5-aminolevulinic acid-guided surgery. *Neurosurgery*. 2013; 72(6): 915-920; discusión 920-921.
- Stummer W, van den Bent MJ, Westphal M. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: new arguments in an old discussion. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011; 153(6): 1.211-1.218.
- Brzozowska A, Torun A, Mazurkiewicz M. The impact of surgery on the efficacy of adjuvant therapy in glioblastoma multiforme. *Adv Clin Exp Med*. 2015; 24(2): 279-287.
- Grossman SA, Ye X, Piantadosi S, Desideri S, Nabors LB, Rosenfeld M, et al. Survival of patients with newly diagnosed glioblastoma treated with radiation and temozolomide in research studies in the United States. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(8): 2.443-2.449.



## CASO CLÍNICO

# Glioblastoma multiforme frontal derecho intervenido con resonancia magnética intraoperatoria

Thomaz Eduardo Topczewski, Sergio García, Josep González, Luis Caral Pons

Servicio de Neurocirugía. Hospital Clínic. Barcelona

## Motivo de consulta

Paciente que acude a nuestro centro por un cuadro de cefalea.

## Anamnesis

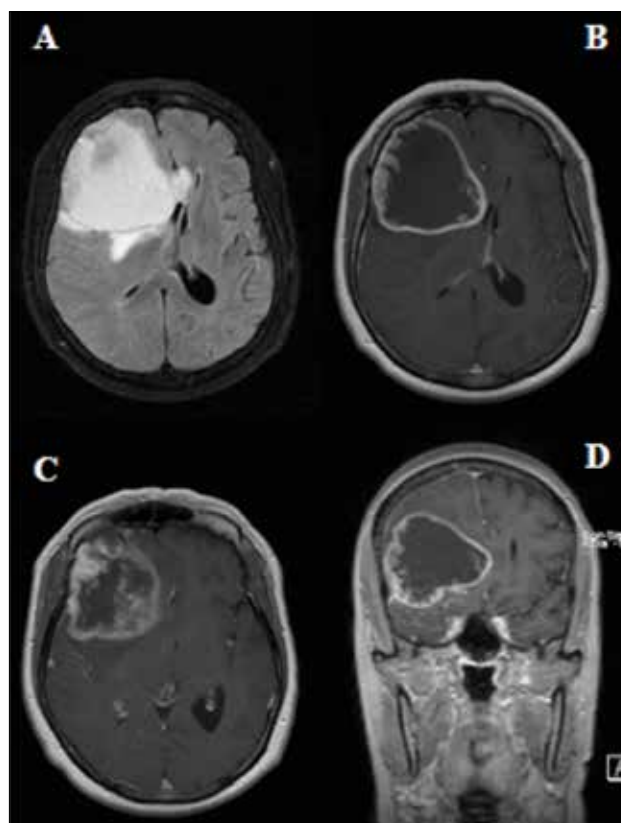
Mujer de 62 años con antecedentes de tabaquismo de un paquete diario hasta hace 4 años, hipotiroidismo y dislipemia, que consulta en nuestro centro por un cuadro de 3 días de evolución de cefalea holocraneal intermitente, sin aura, fotofobia ni acufobia. Como síntoma acompañante, refiere sensación de inestabilidad cefálica. Según sus familiares, la paciente tenía también cierta bradipsiquia.

En la exploración física la paciente está afebril, normotensa, con ritmo cardíaco normal, eupneica, con murmullo vesicular conservado sin ruidos añadidos.

Aunque se muestra vigil y orientada, sólo colabora de forma parcial en el examen neurológico. Se observa una paresia leve de hemicuerpo izquierdo (4+/5 globalmente). No presenta alteraciones sensitivas. Reflejos osteotendinosos presentes y simétricos. No muestra signos de irritación meníngea.

## Diagnóstico y evolución

Se realiza una tomografía computarizada (TC) encefálica con carácter urgente, que evidencia una voluminosa tumoración quístico-necrótica frontal derecha con edema periférico que condiciona un efecto de masa; la imagen es sugestiva de glioblastoma (GBM) como primera opción diagnóstica. Se amplía el estudio con una resonancia magnética (RM), que muestra una tumoración frontal derecha compatible con GBM con desplazamiento de la línea media, herniación subfalcina tumoral y afectación del cuerpo calloso (figura 1). Se aprecia una dilatación del ventrículo lateral izquierdo por obstrucción del foramen de Monro.



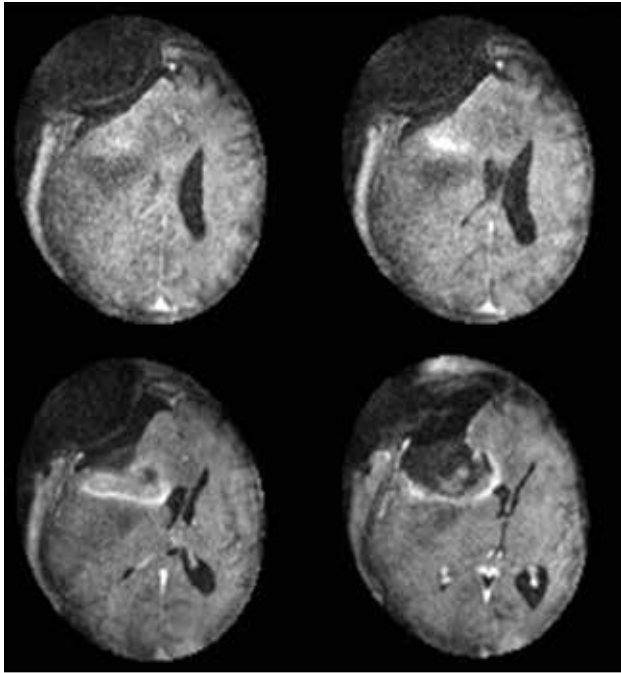
**Figura 1.** Imágenes de resonancia magnética preoperatoria. A: secuencia *flair*; B y C: cortes axiales de T1 con gadolinio; D) corte coronal T1 con gadolinio

Durante los primeros días de ingreso, la paciente presenta una mejoría parcial de los síntomas tras el tratamiento con dexametasona.

Ante la situación clínica de la paciente y los hallazgos de las exploraciones complementarias (TC y RM), se decide realizar una intervención quirúrgica con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y RM intraoperatoria para poder efectuar una resección completa del área captante de contraste de la lesión.

## Correspondencia

Thomaz Eduardo Topczewski  
Correo electrónico: ttopzews@clinic.ub.es

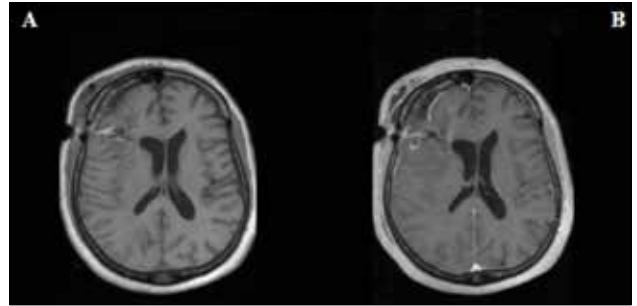


**Figura 2.** Imágenes axiales de resonancia magnética intraoperatoria potenciada en T1 tras la administración de gadolinio; muestran la existencia de captación de contraste en los márgenes posterior y medial de la lesión

Durante la intervención se observa una importante captación del tejido tumoral de 5-ALA. Cuando ya no se observa más tejido que muestre fluorescencia, se realiza una RM para comprobar el grado de resección (figura 2). La RM intraoperatoria revela un resto tumoral. Revisando quirúrgicamente, se constata que el área no resecada también capta 5-ALA pero está por detrás de parte del parénquima cerebral que se había superpuesto al tumor. Se prosigue con la resección. Posteriormente, aunque todavía se observa tejido con captación de 5-ALA, se decide parar debido a la profundidad de la resección y a la probabilidad de causar déficits importantes.

Durante el postoperatorio la paciente presenta una mejoría completa de los déficits previos al ingreso.

Se realiza una RM postoperatoria programada en el segundo día postoperatorio (figura 3). Las imágenes muestran craneotomía frontotemporal derecha con extensa área de porencefalia posquirúrgica corticosubcortical frontal lateral, con restos hemáticos o material de hemostasia en el lecho quirúrgico; se observa una captación reactiva periférica y en el lecho quirúrgico, junto con una zona de hipercaptación en profundidad, de localización adyacente al epéndimo del asta frontal derecha, compatible con restos de glioma de alto grado resecado. Discreto efecto de masa con desplazamiento de la línea media hacia la



**Figura 3.** Imágenes axiales de resonancia magnética postoperatoria en el mismo nivel. A: secuencia T1; B: secuencia T1 con contraste ferromagnético

izquierda. No se puede excluir la afectación marginal lateral derecha de la rodilla del cuerpo calloso. No se evidencian signos sugestivos de diseminación leptomeníngea o ependimaria intraventricular.

La anatomía patológica de la lesión confirma el diagnóstico de GBM, actualmente pendiente de estudio inmunohistoquímico.

La paciente es dada de alta sin complicaciones para su seguimiento ambulatorio y tratamiento oncológico.

## Conclusión

Actualmente utilizamos el 5-ALA y la RM intraoperatoria en las intervenciones con la intención de realizar una resección total de las lesiones sospechosas de tumores gliales de alto grado. Según nuestra experiencia, el 5-ALA y la RM intraoperatoria son asistentes complementarios en la resección completa del área captante de las lesiones. La combinación de ambas herramientas proporciona una mayor seguridad para el paciente. En ningún caso hemos observado efectos adversos de esta asociación.

## Bibliografía

- Coburger J, Engelke J, Scheuerle A, Thal DR, Hlavac M, Wirtz CR, et al. Tumor detection with 5-aminolevulinic acid fluorescence and Gd-DTPA-enhanced intraoperative MRI at the border of contrast-enhancing lesions: a prospective study based on histopathological assessment. *Neurosurg Focus*. 2014; 36(2): E3.
- Hervey-Jumper SL, Berger MS. Role of surgical resection in low- and high-grade gliomas. *Curr Treat Options Neurol*. 2014; 16(4): 284.
- Roder C, Bisdas S, Ebner FH, Honegger J, Naegele T, Ernemann U, et al. Maximizing the extent of resection and survival benefit of patients in glioblastoma surgery: high-field iMRI versus conventional and 5-ALA-assisted surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40(3): 297-304.
- Schucht P, Knittel S, Slotboom J, Seidel K, Murek M, Jilch A, et al. 5-ALA complete resections go beyond MR contrast enhancement: shift corrected volumetric analysis of the extent of resection in surgery for glioblastoma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014; 156(2): 305-312 (discusión: 312).

## CASO CLÍNICO

# Metástasis cerebral única de carcinoma indiferenciado

Miguel Domínguez-Páez, Laura González-García, Álvaro Martín-Gallego, Antonio Carrasco-Brenes, Miguel Segura-Fernández Nogueras, Andrea Delgado-Babiano, Ángela Ros-Sanjuán, Miguel Ángel Arráez-Sánchez

Servicio de Neurocirugía. Hospital Regional Universitario de Málaga

## Motivo de consulta

Temblor en el hemicuerpo derecho.

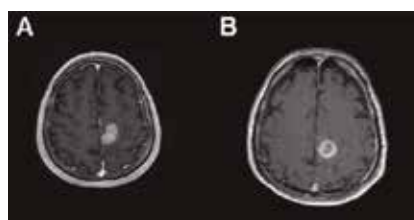
## Anamnesis y exploración

Varón de 65 años de edad con los siguientes antecedentes médicoquirúrgicos de interés: carcinoma vesical tratado con cistectomía radical y quimioterapia en 2012, en seguimiento semestral en el servicio de oncología médica sin evidencia de enfermedad. En mayo de 2015 el paciente solicitó una valoración en el área de urgencias por presentar dos cuadros de temblor autolimitado en el brazo y la pierna derecha. En la exploración se observó una hemiparesia derecha leve de predominio crural, que no impedía la marcha del paciente. En la tomografía computarizada realizada de forma urgente se apreció una lesión hipodensa en el área motora primaria izquierda, por lo que se decidió el ingreso del paciente en el servicio de neurología para completar el estudio, con el diagnóstico de crisis sintomáticas secundarias a lesión cerebral. Posteriormente, ante los hallazgos de la resonancia magnética (RM), se decidió su traslado a cargo del servicio de neurocirugía.

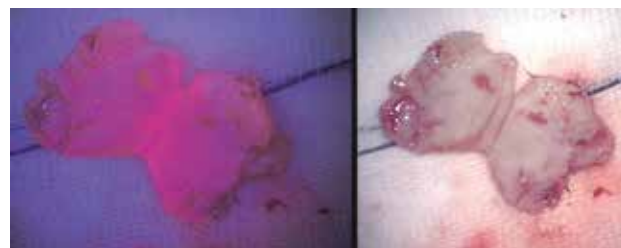
## Diagnóstico y evolución

En la RM cerebral practicada se observó una lesión ocupante de espacio parasagital frontal izquierda, en el área motora primaria, corticosubcortical, con captación intensa de contraste, de  $2,5 \times 2$  cm de tamaño, y un edema cerebral asociado, hallazgos compatibles con una metástasis cerebral única o una tumoración primaria de alto grado (figura 1). Tras discutir el caso en sesión neurooncológica, se decidió proponer al paciente tratamiento quirúrgico.

Tras la administración previa de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) según el protocolo, el paciente fue sometido a tratamiento quirúrgico mediante craneotomía y exéresis microquirúrgica de la tumoración. Cabe destacar que durante el proce-



**Figura 1.** Imágenes de RM cerebral. A) RM prequirúrgica, corte axial T1 con contraste. Se observa una lesión ocupante de espacio, redondeada, en el área motora primaria, que capta contraste de forma homogénea. B) RM posquirúrgica, corte axial T1 con contraste. Se observan cambios posquirúrgicos y restos hemáticos, sin evidencia de resto tumoral



**Figura 2.** Imagen macroscópica de la lesión tumoral. Bajo la luz azul del microscopio se observa una fluorescencia moderada con áreas muy intensas

dimiento la lesión mostró una fluorescencia que ayudó a la resección macroscópicamente completa (figura 2).

En el postoperatorio precoz el paciente desarrolló una hemiplejía derecha que fue mejorando de forma progresiva. La RM cerebral posquirúrgica constató la resección completa de la lesión y el edema en el área motora primaria (figura 1). A la semana de la intervención el paciente presentaba un déficit motor severo exclusivamente en el miembro inferior derecho, por lo que se decidió su traslado al servicio de rehabilitación. El diagnóstico histológico de la lesión cerebral resecada fue de metástasis de carcinoma indiferenciado, por lo que se decidió, junto con el servicio de oncología, realizar radioterapia adyuvante.

## Correspondencia

Miguel Domínguez-Páez. Servicio de Neurocirugía. Hospital Regional Universitario de Málaga. Avda. Carlos Haya, s/n. 29010 Málaga.  
Correo electrónico: dr.m.dominguezpaez@gmail.com

## Discusión

Las metástasis cerebrales son los tumores intracraneales más frecuentes en el adulto<sup>1</sup>. El tratamiento quirúrgico parece la mejor opción para las lesiones únicas, de localización superficial y alejadas de áreas elocuentes, siempre que la situación basal del paciente lo permita. En el caso de las metástasis en áreas elocuentes se plantea como alternativa a la cirugía el tratamiento con radiocirugía. Sin embargo, una planificación prequirúrgica adecuada mediante RM funcional-tractografía, así como el mapeo cortical intraoperatorio, puede minimizar la incidencia de complicaciones neurológicas derivadas del acto quirúrgico<sup>2-4</sup>.

Aunque se ha descrito que más del 50% de las metástasis cerebrales presentan fluorescencia tras la administración de 5-ALA, especialmente los carcinomas indiferenciados de origen pulmonar, aún no se ha establecido el impacto de la técnica en la cirugía de este tipo de lesiones<sup>5</sup>. La resección de las lesiones localizadas en áreas elocuentes, donde es prioritario respetar el parénquima adyacente, podría beneficiarse de la fluorescencia con 5-ALA, dado que ayuda a identificar el margen de resección. En el caso clínico presentado, la fluorescencia de la lesión tumoral ayudó a su identificación y exéresis completa; y aunque el paciente desarrolló un déficit neurológico que no presentaba antes de la cirugía, probablemente fue secundario a las maniobras de manipulación y al edema posquirúrgico, más que al da-

ño tisular directo sobre el parénquima adyacente, dado que el déficit motor empezó a mejorar a los pocos días.

## Conclusión

La fluorescencia con 5-ALA en las metástasis cerebrales únicas localizadas en áreas elocuentes podría ayudar a su resección respetando el parénquima adyacente. Son necesarios más estudios al respecto para determinar el impacto de esta técnica en la cirugía de este tipo de lesiones.

## Bibliografía

1. De Angelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med*. 2001; 344: 114-123.
2. Kellogg RG, Muñoz LF. Selective excision of cerebral metastases from the precentral gyrus. *Surg Neurol Int*. 2013; 4: 66 [doi: 10.4103/2152-7806.112189].
3. Metellus P, Bialecki E, Le Rhun E, Dhermain F. Neurosurgical and radiosurgical decision making in brain metastasis patients in the area of targeted therapies? *Chin Clin Oncol*. 2015; 4: 19 [doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2015.06.02].
4. Obermueller T, Schaeffner M, Gerhardt J, Meyer B, Ringel F, Krieg SM. Risks of postoperative paresis in motor eloquently and non-eloquently located brain metastases. *BMC Cancer*. 2014; 14: 21 [doi: 10.1186/1471-2407-14-21].
5. Kamp MA, Grosser P, Felsberg J, Slotty PJ, Steiger HJ, Reifenberger G, et al. 5-aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: a retrospective study. *Acta Neurochir*. 2012; 154: 223-228.

## CASO CLÍNICO

# Resección optimizada en los glioblastomas: utilización de fluorescencia intraoperatoria con ácido 5-aminolevulínico y resonancia magnética de bajo campo como herramientas complementarias

Marta Brell Doval, Javier Ibáñez Domínguez

Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

El objetivo del tratamiento quirúrgico en los gliomas de alto grado es la máxima resección segura. Esto, sin embargo, no siempre resulta sencillo, debido a que los márgenes de los gliomas son difusos y, por tanto, el límite definido por la captación de gadolinio en secuencias potenciadas en T1 de la resonancia magnética (RM) no corresponde al límite biológico del tumor. A día de hoy no existe una referencia macroscópica o radiológica lo suficientemente fiable para guiar los márgenes de resección.

La cirugía guiada por fluorescencia (CGF) intraoperatoria con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) ha demostrado aumentar de manera significativa la tasa de resecciones completas<sup>1</sup>. Se trata de un asistente quirúrgico eficaz y seguro, aunque en la práctica clínica diaria todavía plantea algunas limitaciones y cuestiones sin resolver.

En los últimos años, algunos autores han abogado por la llamada resección «extendida» o «supramarginal», que incluye no sólo la zona de captación de contraste en la RM, sino también la zona de fluorescencia visible, que en algunas ocasiones puede sobrepasar los límites del gadolinio hasta en 1 cm. El argumento que sostienen estos autores es que dicha zona de fluorescencia, aunque sea de fluorescencia «débil», contiene células tumorales<sup>2</sup>. Lo cierto es que el verdadero significado de esa fluorescencia que se extiende más allá del gadolinio es aún un aspecto controvertido, y por ende, el beneficio real de esta diana terapéutica continúa siendo cuestionable en la actualidad. Lo que sí parece ser una constante en la mayoría de los estudios publicados sobre la CGF con 5-ALA es que la tasa de complicaciones neurológicas es superior cuando el objetivo de la resección es la exéresis de todo el tejido fluorescente, sin la ayuda de otros asistentes quirúrgicos, como por ejemplo la estimulación eléctrica intraoperatoria o la RM intraoperatoria. Además hay estudios histológicos que han demostrado presen-

cia de células tumorales más allá incluso de la zona de fluorescencia<sup>3</sup>. Así, puede afirmarse que la ausencia de fluorescencia en el tejido adyacente a una lesión no es absolutamente predictivo de normalidad (se calcula un valor predictivo negativo de la CGF con 5-ALA en los glioblastomas [GBM] de alrededor del 40%). Del mismo modo, aunque con menor frecuencia, también existe la posibilidad de que haya zonas de «falsa fluorescencia» (valor predictivo positivo de la CGF con 5-ALA en los GBM de alrededor del 96%). Parece, por lo tanto, que la navegación neuroquímica debería complementarse con otras técnicas como la RM intraoperatoria para maximizar la resección y minimizar el riesgo de complicaciones.

En relación con todo ello, presentamos el caso de una paciente intervenida por un GBM temporal con la ayuda de 5-ALA y RM intraoperatoria de bajo campo.

## Motivo de consulta

Mujer de 62 años, sin antecedentes patológicos de interés, que consulta por un cuadro de malestar general, astenia y pérdida de fuerza en la extremidad superior izquierda de 2 semanas de evolución, y dificultad para articular las palabras en los últimos 5 días.

## Anamnesis y exploración

En el momento del ingreso la paciente se mostraba consciente, orientada y colaboradora. La exploración de los pares craneales fue normal; presentaba un lenguaje disártrico y una hemiparesia izquierda leve de predominio faciobraquial.

La tomografía computarizada y la RM craneales mostraron una lesión intraaxial frontal derecha, heterogénea, con necrosis central y realce tras la administración de contraste; junto con el edema perilesional, la lesión condicionaba cierto efecto de masa sobre las estructuras adyacentes (figura 1).

## Correspondencia

Marta Brell Doval. Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Son Espases. Carretera de Valldemossa, 79, 07120. Palma de Mallorca.

Correo electrónico: m.brell@telefonica.net



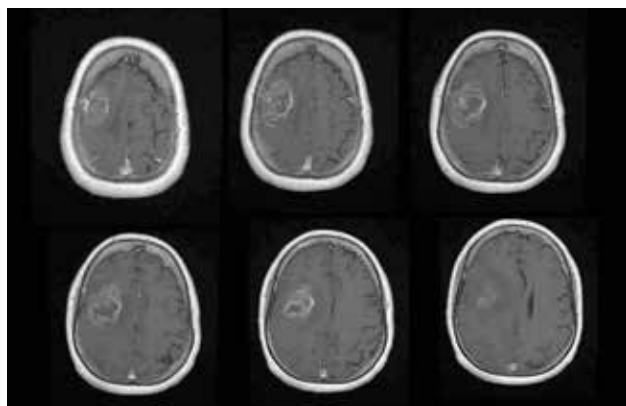


Figura 1. Cortes axiales en secuencias T1 con gadolinio de la resonancia magnética preoperatoria, en los que se observa la lesión

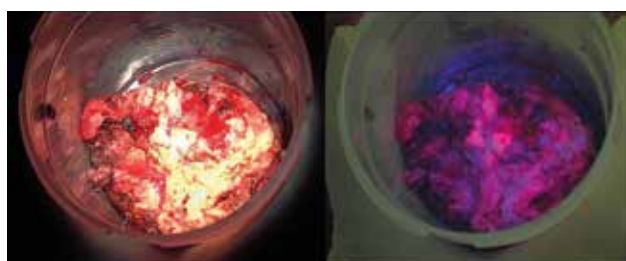


Figura 2. Imagen intraoperatoria de la lesión una vez extirpada. A) Visualizada con luz blanca. B) Visualizada con luz azul

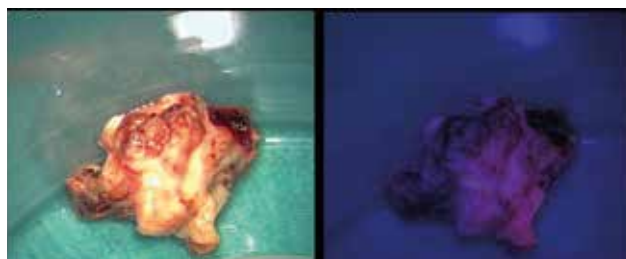


Figura 3. Imagen intraoperatoria de la zona que muestra fluorescencia más allá de los márgenes de gadolinio. A) Visualizada con luz blanca. B) Visualizada con luz azul

La paciente fue intervenida con anestesia general; se le realizó una craneotomía y exéresis guiada por fluorescencia intraoperatoria con 5-ALA y control mediante RM intraoperatoria de bajo campo (PoleStar®, Medtronic). El objetivo de la resección fue la exéresis de todo el tejido que emitiera fluorescencia. Durante el procedimiento se observó una gran heterogeneidad en la fluorescencia tumoral (figura 2), así como la existencia de una zona fluorescente más allá de los límites de realce del gadolinio (figura 3). La intervención quirúrgica transcurrió sin incidencias, y al finalizarla se comprobó la ausencia de zonas de realce de contraste en el control intraoperatorio de RM (figuras 4 y 5).

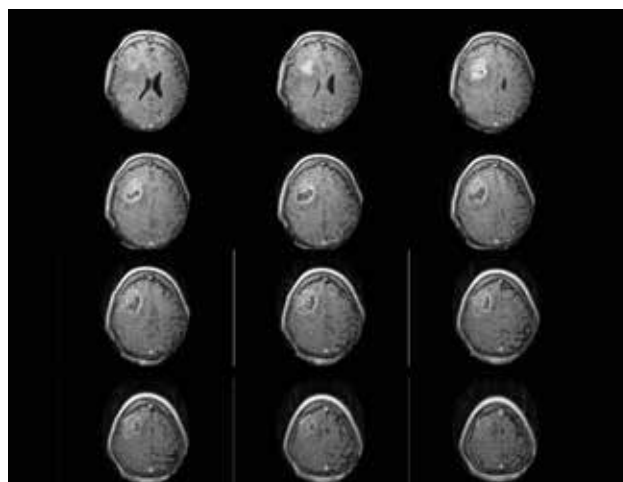


Figura 4. Imágenes intraoperatorias con resonancia magnética PoleStar® (Medtronic). Cortes axiales en secuencias T1 con gadolinio

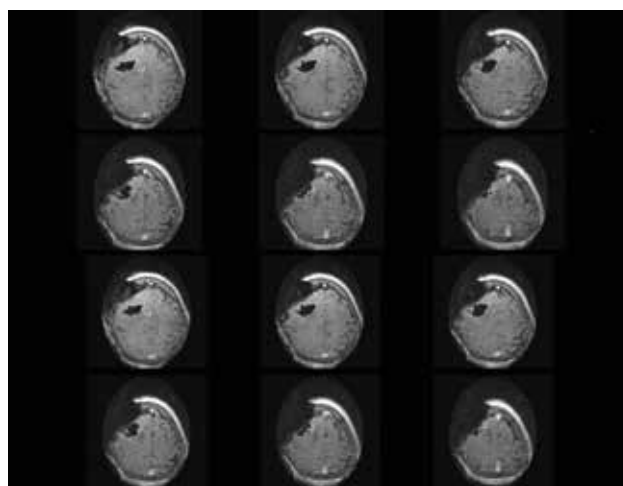


Figura 5. Imágenes intraoperatorias con resonancia magnética PoleStar® (Medtronic). Cortes axiales en secuencias T1 con gadolinio una vez extirpada la lesión, que confirman la ausencia de captaciones residuales

El estudio anatomopatológico reveló la existencia de un astrocitoma de grado IV según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, constituido por una proliferación glial atípica y algunas células con un patrón más fusocelular tipo gemistocítico, con áreas de necrosis y proliferación vascular prominente. La lesión mostraba positividad para la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) y un índice de proliferación celular (Ki-67) de aproximadamente el 15%. No se observó la presencia de mutación de IDH1 ni inmunopositividad para p53 (figura 6). El segundo fragmento, no captante de gadolinio en la RM pero sí fluorescente, resultó ser tejido cerebral sin evidencia de infiltración tumoral (figura 7).

M. Brell Doval, J. Ibáñez Domínguez

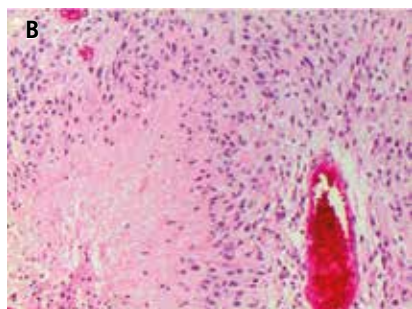
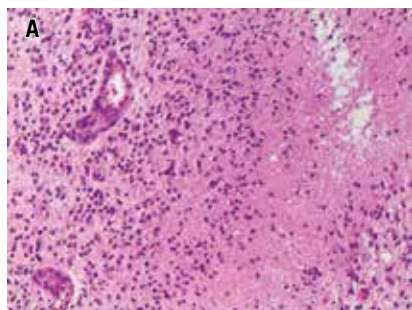


Figura 6A y 6B. Imágenes histopatológicas de la lesión. Hematoxilina-eosina

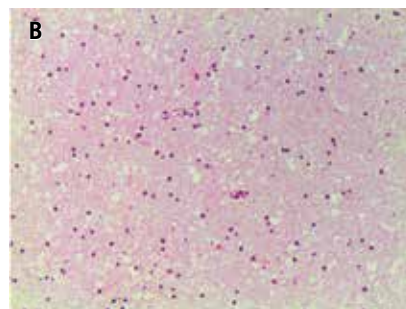
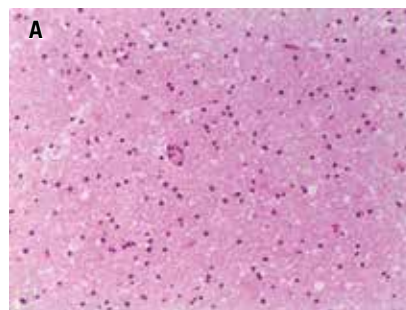


Figura 7A y 7B. Imágenes histopatológicas del área de fluorescencia más allá del límite de gadolinio. Hematoxilina-eosina

## Diagnóstico y evolución

Los verdaderos motivos por los que los gliomas acumulan protoporfirina IX son todavía hoy motivo de estudio, y aunque la disrupción de la barrera hematoencefálica podría desempeñar un papel, la protoporfirina IX puede acumularse también en zonas del cerebro en las que ésta permanece íntegra. Esto demuestra que el 5-ALA es transformado desde su configuración basal a la configuración fluorescente mediante procesos metabólicos en el tejido de interés. Además, este hecho parece depender no sólo de las características de las células que lo transforman, sino también del medio extracelular.

En términos generales se acepta que el área de fluorescencia inducida por 5-ALA y su intensidad se corresponden con las zonas de realce con gadolinio, con las zonas de depósito de radio-trazadores en la tomografía por emisión de positrones, con la presencia de tumor en el estudio histológico e incluso con la agresividad tumoral. Sin embargo, la correlación entre estas técnicas y la histopatología no es perfecta, lo que tiene implicaciones prácticas para el neurocirujano a la hora de decidir cuál debe ser la diana de la resección quirúrgica.

Se ha descrito ausencia de fluorescencia en relación con determinadas características del tumor, como por ejemplo la sobreexpresión del gen *cadherin 13*, o con el tratamiento previo con corticoides, fenitoína o bevacizumab. Además, la fluorescencia parece depender también de otros aspectos: el contenido mitocondrial de las células del glioma, la densidad celular, la presencia de necrosis tumoral, etc.

Por otra parte, algunos factores técnicos pueden producir artefactos en la visualización de la fluorescencia, como por ejem-

plo una posición inadecuada de la fuente de luz (demasiada distancia hasta el tumor o angulación excesiva) o la presencia de sangre en el campo quirúrgico o de tejido sano que cubre el tumor. Por ello, uno de los principales retos en el empleo de métodos de fluorescencia intraoperatoria es su cuantificación precisa, objetiva y reproducible, independiente de las propiedades ópticas del tejido, la localización o las señales ópticas del fondo.

Por otra parte, la presencia de áreas de gran vascularización, astrocitosis reactiva, infiltración por macrófagos, inflamación o disrupción de la barrera hematoencefálica en ausencia de tumor pueden ser causa de falsos positivos. La visualización de fluorescencia en áreas no tumorales parece ser más frecuente en las reintervenciones. Algunas estructuras cerebrales, como por ejemplo los plexos coroides o el epéndimo ventricular, pueden mostrar fluorescencia en ausencia de infiltración tumoral. Mientras que algunos autores afirman que la mera presencia de fluorescencia, tanto la roja «intensa» como la rosa «débil», identifica un tumor sólido en el 97% de los casos<sup>4</sup>, otros han demostrado que la fluorescencia «intensa» corresponde histológicamente a un tumor sólido en el 80% de los casos, y que la fluorescencia «débil» indica la presencia de tumor sólido sólo en el 20% de los pacientes e infiltración tumoral en aproximadamente el 70%<sup>3</sup>. Como mostramos en el presente caso, la zona de fluorescencia alejada del límite definido por el gadolinio puede no contener células neoplásicas, y además, en el seno de un mismo tumor pueden coexistir áreas con diferencias muy importantes del metabolismo del 5-ALA, lo que se traducirá en una gran heterogeneidad en la fluorescencia, pero sin diferencias histológicas apreciables. Esta variabilidad en la fluorescencia

cia tumoral no explicable por aspectos histológicos podría ser una variable subrogada de la variabilidad biológica, a nivel proteómico, genómico o metabólico tumoral. Para confirmar esta hipótesis se necesitan más estudios. Esto ha llevado a algunos autores a sugerir la conveniencia de realizar controles histopatológicos durante la intervención, algo que, sin embargo, alargaría y complicaría el procedimiento. Otros grupos han apostado por la implementación de técnicas de espectroscopia intraoperatoria, que aumentarían la sensibilidad en la detección de fluorescencia e incluso permitirían un análisis cuantitativo de ésta, aumentando así la precisión y la objetividad de la técnica; sin embargo, parece que ni siquiera en estos casos el patrón de fluorescencia tiene una correlación exacta con la histología tumoral.

En este sentido, y por todo lo expuesto hasta aquí, la RM intraoperatoria puede resultar de gran utilidad como asistente quirúrgico complementando la resección guiada por 5-ALA<sup>5</sup>.

### Conclusión

La CGF con 5-ALA es un asistente quirúrgico eficaz que ha demostrado aumentar la tasa de resecciones completas. Su utili-

zación conjunta con técnicas como la RM intraoperatoria permite minimizar el riesgo de complicaciones en las resecciones supramarginales.

### Bibliografía

1. Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H, Fritsch C, Goetz C, et al. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery*. 1998; 42(3): 518-525.
2. Aldave G, Tejada S, Pay E, Marigil M, Bejarano B, Idoate MA, et al. Prognostic value of residual fluorescent tissue in glioblastoma patients after gross total resection in 5-aminolevulinic acid-guided surgery. *Neurosurgery*. 2013; 72(6): 915-920.
3. Stummer W, Tonn JC, Goetz C, Ullrich W, Stepp H, Bink A, et al. 5-aminolevulinic acid-derived tumor fluorescence: the diagnostic accuracy of visible fluorescence qualities as corroborated by spectrometry and histology and postoperative imaging. *Neurosurgery*. 2014; 74(3): 310-319.
4. Díez Valle R, Tejada Solís S, Idoate Gastearena MA, García de Eulate R, Domínguez Echávarri P, Aristu Mendiroz J. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in single-center experience. *J Neurooncol*. 2011; 102(1): 105-113.
5. Eyüpoglu IY, Hore N, Savaskan NE, Grummich P, Roessler K, Buchfelder M, et al. Improving the extent of malignant glioma resection by dual intraoperative visualization approach. *PLoS One*. 2012; 7(9): e44885.

## CASO CLÍNICO

## Uso de ácido 5-aminolevulínico en un paciente con astrocitoma pilocítico del adulto

Ángel Pérez Núñez, José Fernández Alén, Ana María Castaño León

Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## Motivo de consulta

Un paciente de 62 años fue intervenido en 2007 por un astrocitoma pilocítico frontal derecho diagnosticado por cefalea y que había mostrado un crecimiento en los sucesivos estudios de imagen. Tras la resección persistió un resto milimétrico para el que se decidió seguimiento radiológico.

## Anamnesis y exploración

El paciente se encontraba asintomático y con una exploración neurológica normal.

## Diagnóstico y evolución

En 2013 los restos tumorales sufrieron un discreto crecimiento, y a lo largo del siguiente año experimentaron un incremento mayor de tamaño y la aparición de un nódulo en el cuerpo calloso, separado del lecho quirúrgico previo, con edema asociado (figura 1). Ante la progresión radiológica se decidió su resección quirúrgica y, dada la posibilidad de progresión a un grado mayor de agresividad, se decidió el empleo de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA).

En la intervención se expuso el lecho quirúrgico previo, encontrándose en la cavidad de resección dos áreas nodulares que correspondían con la lesión de acuerdo con el neuronavegador. Estas áreas mostraron una fluorescencia pálida con el uso de luz azul (figura 2). Durante la resección la lesión exhibió un límite mal definido a la exploración microquirúrgica con luz blanca; la fluorescencia del 5-ALA mostró de manera más precisa la persistencia de restos tumorales en los márgenes y junto a la pared ventricular, que fueron resecaos (figura 3).

Al nódulo del cuerpo calloso se llegó a través de la cavidad ventricular, encontrándose una lesión que protruía desde el techo del ventrículo lateral. De nuevo la fluorescencia confirmó su naturaleza tumoral y permitió definir mejor los márgenes de la lesión que la luz convencional.

El paciente se mantuvo íntegro neurológicamente en el postoperatorio inmediato y la RM precoz de control mostró la resección completa del tumor. Pudo ser dado de alta en el quinto día postoperatorio. El estudio de anatomía patológica mostró un astrocitoma pilocítico de grado 1 de la OMS.

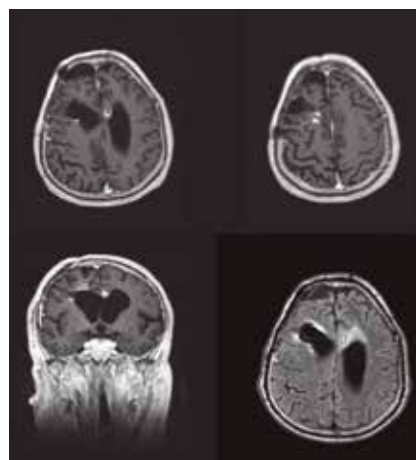


Figura 1. La resonancia magnética preoperatoria mostró la presencia de varios nódulos captantes de contraste en la periferia del lecho quirúrgico previo y sobre el cuerpo calloso, sin una evidente continuidad en las secuencias T1 (imágenes superiores e inferior izquierda) con contraste ni FLAIR (imagen inferior derecha)

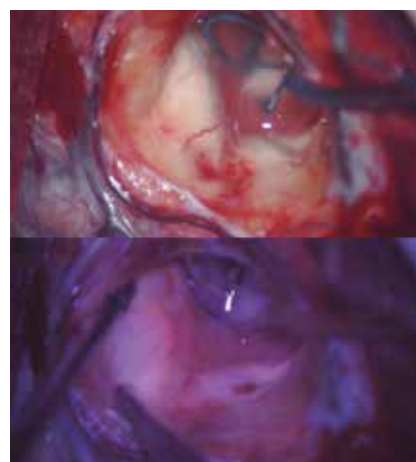


Figura 2. Nódulos tumorales en la pared de la cavidad de resección, puestos de manifiesto con luz convencional (arriba) y con luz azul (abajo). Con esta última mostraron una fluorescencia tenue en la superficie cubierta de gliosis

ción completa del tumor. Pudo ser dado de alta en el quinto día postoperatorio. El estudio de anatomía patológica mostró un astrocitoma pilocítico de grado 1 de la OMS.

## Conclusión

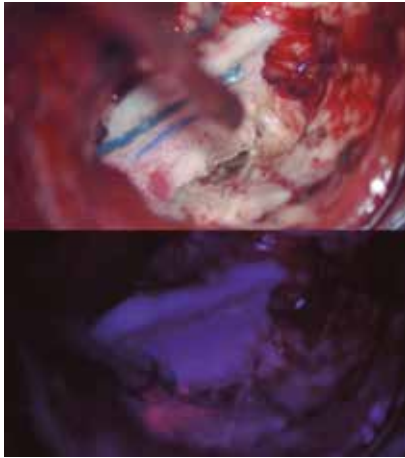
En la mayor parte de los casos, y de acuerdo con la bibliografía publicada, los astrocitomas pilocíticos no muestran fluorescencia tras el uso de 5-ALA<sup>1-3</sup>. Esto no debería suponer, de hecho, un problema para su resección, puesto que son lesiones descritas co-

## Correspondencia

Ángel Pérez Núñez. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario 12 de Octubre. Av. de Córdoba, s/n. 28521 Madrid.

Correo electrónico: angelpnu@yahoo.es





**Figura 3.** En profundidad, la lesión mostró un aspecto grisáceo con luz convencional (arriba), difícil de diferenciar del tejido cerebral circundante, en tanto que la luz azul evidenció una fluorescencia intensa que permitió delimitar el tumor y completar la resección (imagen inferior)

mo circunscritas. Sin embargo este último aspecto podría ser discutible, puesto que más allá de la lesión que se hace macroscópicamente evidente y que el navegador identifica como el nódulo captante de contraste, los astrocitomas pilocíticos sólidos en ocasiones muestran un margen mal definido que hace difícil su resección completa; y en algún caso –como este que presentamos– pueden encontrarse recidivas a cierta distancia de la lesión inicial sin una conexión evidente, en la RM, entre las lesiones.

El caso que hemos descrito muestra la particularidad de haber exhibido una fluorescencia intensa con el 5-ALA. Y si bien su uso no hubiera sido necesario para identificar el área de la

recaída, sí que fue determinante a la hora de conseguir una resección completa de esta lesión, cuyo margen no quedaba bien delimitado respecto a la gliosis de la cavidad quirúrgica previa y el tejido normal en el cuerpo calloso. El hecho de corresponder a un caso aislado no permite definir si el 5-ALA fue útil en este paciente por tratarse de un adulto, una lesión supratentorial o factores no medibles.

Aunque el uso rutinario de 5-ALA no parece indicado en la resección de los astrocitomas pilocíticos<sup>2</sup>, su empleo puede ayudar en la delimitación de las lesiones en casos como el de este paciente, localizados además en un área no elocuente. La peculiar ubicación de muchos de estos tumores en la vecindad del tronco del encéfalo, en el área diencefálica y en la médula espinal hace que en la mayoría de ellos el límite de resección lo marquen los límites funcionales.

## Bibliografía

1. Millesi M, Kiesel B, Woehrer A, Hainfellner JA, NovaK K, Martínez-Moreno M, et al. Analysis of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in 55 different spinal tumors. *Neurosurg Focus*. 2014; 36(2): E11.
2. Preuß M, Renner C, Krupp W, Christiansen H, Fischer L, Merkschlager A, et al. The use of 5-aminolevulinic acid fluorescence guidance in resection of pediatric brain tumors. *Childs Nerv Syst*. 2013; 29: 1.263-1.267.
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: 2.315-2.324.



# Gliomat

REVISIONES Y CASOS CLÍNICOS