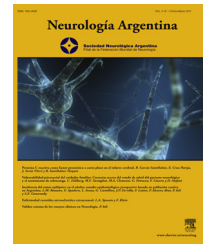


Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo especial

Tumores gliales del sistema nervioso: planificación y porcentaje de resección

Nicolás Martínez Tamborini, Alejandra Báez, Ignacio Casas Parera*, Mario Javier Halfon, Mariana. Báez, Yamila Blumenkrantz, Valeria Kuchkaryan, Paula De Robles, Jorge Luis Igirio Gamero, José Gabriel Tafur Canabal, Guillermo Larrarte, Alejandra Gonzalez Roffo, Néstor Banfi, Álvaro Campero, Victoria Campanucci, Pablo Hurevich y Carlos Lozano

Grupo de Trabajo de Neurooncología, Sociedad Neurológica Argentina, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de noviembre de 2012

Aceptado el 25 de febrero de 2013

On-line el 24 de mayo de 2013

Palabras clave:

Resección tumoral

Neurocirugía

Reconstrucción volumétrica

Resonancia magnética funcional

Monitorización neurofisiológica

Distorsión cerebral

Keywords:

Tumor resection

Neurosurgery

Volumetric reconstruction

Functional magnetic resonance

imaging

Neurophysiological monitoring

Brain shift

R E S U M E N

El tratamiento quirúrgico de los tumores gliales del sistema nervioso central es un marcador pronóstico y uno de los pilares respecto del tiempo libre de progresión y sobrevida del paciente. Sin embargo, el riesgo de secuelas neurológicas posquirúrgicas aumenta con el grado de resección y localización del tumor. Basándonos en las características de las neuroimágenes tumorales y posquirúrgicas, confeccionamos esta guía para la planificación prequirúrgica, incluyendo algunos comentarios del acto quirúrgico y el seguimiento posquirúrgico, con el objetivo de clasificar y definir porcentajes de resección adecuadamente.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Glial tumors of the nervous system: planning and percentage of resection

A B S T R A C T

The extent of resection in gliomas is a prognostic marker. Extensive tumor resection is associated to longer time to tumor progression and longer overall survival. However, the risk of postoperative neurological sequelae may increase with the extent of resection, depending on tumor location. We developed this guide to be used for preoperative planning; we include comments related to surgery, and recommendations for postoperative follow-up. This guide is based in the pre and post-surgical imaging characteristics of the tumors and is aimed at classifying and defining extent of resection.

© 2012 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: info@sna.org.ar (I. Casas Parera).

Introducción

En los últimos 30 años el tratamiento neuroquirúrgico de los tumores gliales del sistema nervioso central (SNC) presentó grandes avances gracias al advenimiento de nuevas técnicas y estrategias. Sin embargo, persiste la dificultad para determinar los límites tumorales debido al carácter infiltrativo de los gliomas¹.

La «mayor resección posible» es uno de los pilares claves para aumentar la sobrevida libre de progresión y el tratamiento de los síntomas asociados, tanto al tumor *per se* como al efecto de masa que este genere²⁻¹⁰.

A continuación se detallan: a) la secuencia en la planificación del tratamiento quirúrgico; y b) cómo definir el porcentaje de resección tumoral.

Planificación preoperatoria

Para la planificación preoperatoria se necesita de la resonancia magnética (RM) con un protocolo que determine las características del tumor cerebral: topografía, morfología, volumen, infiltración, realce después de la captación con el gadolinio (Gd), edema perilesional y efecto de masa. Las secuencias de RM empleadas son: T1 sin y con Gd, T2, FLAIR, gradiente de ECO y difusión. La espectroscopia, perfusión, RM funcional (RM-f), tensor de difusión y la tractografía, y las técnicas de reconstrucción volumétrica son procedimientos complementarios que el neurocirujano podrá considerar de utilidad en determinados casos^{1,3,11,12}.

En los tumores que no realcen o lo hagan pobremente con el contraste paramagnético (por ejemplo gliomas de bajo grado), el volumen preoperatorio se calcula^{8,9,12-19}:

$$V = \sum A \times b$$

V: volumen; $\sum A$: sumatoria de todas las áreas del tumor en los cortes axiales, obtenidas con los diámetros mayores ortogonales del área de hiperintensidad en la secuencia FLAIR (preferentemente) o T2; b: espesor de todos los cortes donde se visualiza el tumor, incluyendo los intervalos entre cada corte (*gap*).

En caso de tumores de alto grado, dicha área corresponde a la región de interés que realza en T1 después de la administración de Gd^{7,20,21}. Cuando el realce es heterogéneo o en anillo, en la práctica diaria el cálculo se hará de la misma forma^{3,12,22-28}.

Otros centros utilizan la fórmula del elipsoide²⁹:

$$4/3\pi a \times b \times c$$

Donde a, b y c son los diámetros mayores ortogonales.

Para determinar el volumen tumoral en ensayos clínicos se puede utilizar un *software* semiautomatizado de segmentación tumoral y enfoque perimetral del refuerzo con Gd, con el cual se sustrae del volumen total la porción que no realza (componente quístico o necrótico)^{3,12,22,23}.

En los casos que exista compromiso de un área elocuente la RM-f permite localizar el área anatómica de una función cortical (la representación funcional también denominada

«paradigma» pie, mano o lengua, lenguaje, memoria, etc.) respecto del tumor^{1,28,30}.

Planificación intraoperatoria

El objetivo del acto operatorio es la exéresis o resección, total o completa macroscópica del tumor en algunos casos, y en otros solo será de resección biopsia; entre estos 2 los porcentajes varían⁸⁻¹⁰.

Se denomina «resección funcional» a la máxima resección tumoral que respeta el/las área/s elocuente/s minimizando el riesgo de secuela neurológica¹.

Posterior a la craneotomía y apertura dural, el neurocirujano localiza las estructuras anatómicas, y la lesión a simple vista o subyacente. En ocasiones, y dependiendo de la localización del tumor, se vale de la ayuda de la marcación estereotáctica preoperatoria, un programa de reconstrucción en 3D con fusión de imágenes, de la ultrasonografía o del neuronavegador electromagnético y de la estimulación magnética transcraneal³¹.

En algunos casos se realiza monitorización neurofisiológica por medio de mapeo cortical con estimulación directa con el paciente despierto, o potenciales evocados motores y somatosensitivos y registro electromiográfico con el paciente sedado. Tras la exéresis o resección tumoral se realiza nuevamente estimulación directa, esta vez de tractos subcorticales para verificar que se han conservado las funciones^{1,31-34}.

Colaboran en la resección el uso de aspirador ultrasónico y técnicas de fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico^{4,5,35}. La ultrasonografía y la RM intraoperatoria son útiles para objetivar remanente tumoral. Así, de ser factible, se procede a una resección complementaria inmediata, cuidando de no agregar morbilidad^{6,7,36}.

Durante la cirugía se produce una distorsión cerebral (*brain shift*) que dificulta la interpretación sobre la extensión del tumor. Este fenómeno es causado por: a) entrada de aire; b) salida de líquido cefalorraquídeo; c) posición variable de la cabeza con el consiguiente desplazamiento cerebral; d) edema secundario al acto anestésico o por la manipulación directa; y e) fenómeno de re-expansión^{1,7,30,37}.

Planificación posoperatoria

En el posoperatorio inmediato la tomografía computarizada (TC) de cerebro sin contraste y con ventana ósea permite visualizar áreas de hemorragia, edema cerebral, desplazamiento y hernias, fragmentos óseos y situación de la plaqueta.

Se recomienda realizar una RM cerebral antes de las 72 h (idealmente dentro de las 24 h) con secuencias T1 sin y con Gd, T2, FLAIR, gradiente de ECO y difusión; esto permite diferenciar el componente inflamatorio posquirúrgico inmediato, el sangrado y la isquemia de los restos tumorales^{3,11,38}. Para el seguimiento se realiza una nueva RM a las 4 u 8 semanas.

Una vez analizadas las imágenes, es necesario definir la ausencia o presencia de realce con Gd en la región de interés, y valorar cuantitativamente el porcentaje de remanente tumoral. Con ello se estima si la resección macroscópica fue completa o no.

En el caso de contar con un *software* semiautomatizado, se calcula el porcentaje de resección tumoral aplicando la siguiente fórmula^{3,8-10,12}:

$$\frac{V_{\text{preop}} - V_{\text{posop}}}{V_{\text{preop}}} \times 100 = \% \text{ de resección tumoral}$$

Vpreop: volumen preoperatorio del tumor; **Vposop**: volumen posoperatorio del tumor.

Las imágenes por RM pre y posoperatorias deben ser efectuadas en lo posible con el mismo equipo, preferentemente 1,5 tesla o más.

Para el seguimiento de estos pacientes neurooncológicos se debe utilizar un mismo protocolo de neuroimágenes³ (MacDonald 1990²², RECIST 2000³⁹, RANO 2011¹²), o el propuesto por el Grupo de Trabajo de Neurooncología de la SNA¹¹. De esta forma se observa la respuesta a los tratamientos radiante, quimioterápico u otros. En caso de tratamiento con fármacos antiangiogénicos (por ejemplo bevacizumab) se deben usar protocolos que tienen en cuenta la extensión de la lesión en FLAIR y T2 (como el de RANO¹²), porque el tratamiento antiangiogénico disminuye o elimina la captación de contraste.

Berger et al. definen 4 tipos de exéresis macroscópica en función del porcentaje de resección en tumores gliales⁸⁻¹⁰.

- Total: 100%.
- Subtotal: 90-99%.
- Parcial: 50-89%.
- Subóptima o resección-biopsia < 50%.

Algunos autores, en los casos con glioblastoma, consideran la resección como significativa, en cuanto a la evolución y sobrevida se refiere, cuando aquella fue $\geq 78\%$. Se aclara que a mayor porcentaje de resección mejor sobrevida^{10,40}.

Un comentario adicional respecto de los oligodendrogliomas que captan Gd: independientemente del grado histológico y estado molecular 1p19q, es marcador pronóstico la resección total o completa de todo el tumor que capta el Gd⁴¹.

Desde un punto de vista práctico, resección total o completa se aplica cuando, en el caso de un glioma de bajo grado, en la RM de control posoperatoria en las secuencias T2 y FLAIR no se observa hiperintensidad residual; en los tumores de alto grado cuando la lesión que captaba Gd no se observa en la RM de control posoperatorio en la secuencia T1 con Gd⁴².

Se debe considerar además, dentro de los procedimientos neuroquirúrgicos para el diagnóstico histológico y la planificación preoperatoria, la biopsia estereotáctica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Darder JM, González-López P, Talamantes-Escribá F, García-March G, Roldán-Badía P, Quilis-Quesada V, et al. Tratamiento de los tumores cerebrales intrínsecos de áreas motoras elocuentes. Resultados de un protocolo basado en la navegación, tractografía y monitorización neurofisiológica de estructuras corticales y subcorticales. *Neurocirugía (Astur)*. 2011;22:23-35.
2. Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, Shu HK, Wen PY, Olson JJ. Exciting new advances in neuro-oncology: The avenue to a cure for malignant glioma. *CA Cancer J Clin*. 2010;60:166-93.
3. Henson JW, Ulmer S, Harris GJ. Brain tumor imaging in clinical trials. *Am J Neuroradiol*. 2008;29:419-24.
4. 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;7:392-401.
5. Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W. Resection and survival in glioblastoma multiforme: An RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro Oncol*. 2008;10:1025-30.
6. Senft Ch Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:997-1003.
7. Kubben LP, Meulen KJ, Schijns O, Laak-Poort MP, Overbeeke JJ, Santbrink H. Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: A systematic review. *Lancet Oncol*. 2011;12:1062-70.
8. Berger M, Deliganis A, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low-grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer*. 1994;15:1784-92.
9. 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;26:1338-45.
10. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger M. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 2011;115:3-8.
11. Halfon MJ, Báez A, Báez M, Kuchkaryan V, Igrio Gamero JL, Tafur Canabal JG. Protocolo de estudio por neuroimágenes de los tumores del sistema nervioso central. *Neurol Arg*. 2013;5:37-43.
12. Van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJ, Jaeckle K, Junck L, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol*. 2011;12:583-93.
13. Duong DH, Rostomily RC, Haynor DR, Keles GE, Berger MS. Measurement of tumor resection volumes from computerized images. Technical note. *J Neurosurg*. 1992;77:151-4.
14. Smith JS, Cha S, Mayo CM, McDermott MW, Parsa AT, Chang SM. Serial diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cases of glioma: distinguishing tumor recurrence from postresection injury. *J Neurosurg*. 2005;103:428-38.
15. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2003;53:524-8.
16. Rees J, Watt H, Jäger HR, Benton C, Tozer D, Tofts P, Waldman A. Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. *Eur J Radiol*. 2009;72:54-64.
17. Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, Kujas M, Guillemin R, Galanaud D, et al. Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2006;60:380-3.
18. Connor SE, Gunny R, Hampton T, O'Gorman R. Magnetic resonance image registration and subtraction in the assessment of minor changes in low grade glioma volume. *Eur Radiol*. 2004;14:2061-6.
19. Schneider JP, Schulz T, Schmidt F, Dietrich J, Lieberenz S, Trantakis C, et al. Gross-total surgery of supratentorial

- low-grade gliomas under intraoperative MR guidance. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:89-98.
20. Schneider JP, Trantakis C, Rubach M, Schulz T, Dietrich J, Winkler D, et al. Intraoperative MRI to guide the resection of primary supratentorial glioblastoma multiforme—a quantitative radiological analysis. *Neuroradiology.* 2005;47:489-500.
 21. Muragaki Y, Iseki H, Maruyama T, Kawamata T, Yamane F, Nakamura R, et al. Usefulness of intraoperative magnetic resonance imaging for glioma surgery. *Acta Neurochir Suppl.* 2006;98 (Suppl):67-75.
 22. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990;8:1277-80.
 23. Joe BN, Fukui MB, Meltzer CC, Huang Q, Day RS, Greer PJ, et al. Brain tumor volume measurement: Comparison of manual and semiautomated methods. *Radiology.* 1999;212:811-6.
 24. Shah GD, Kesari S, Xu R, Batchelor TT, O'Neill AM, Hochberg FH, et al. Comparison of linear and volumetric criteria in assessing tumor response in adult high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2006;8:38-46.
 25. Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, Sykora R, Castillo R, Ballman KV, et al. Validation of neuroradiologic response assessment in gliomas: Measurement by RECIST, two-dimensional, computer-assisted tumor area, and computer-assisted tumor volume methods. *Neuro Oncol.* 2006;8:156-65.
 26. Dempsey MF, Condon BR, Hadley DM. Measurement of tumor size in recurrent malignant glioma: 1D, 2D, or 3D? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:770-6.
 27. Kanaly Ch W, Ding D, Mehta A, Waller AF, Crocker I, Desjardins A, et al. A novel method for volumetric MRI response assessment of enhancing brain tumors. *PLoS ONE.* 2011;6:1-8.
 28. Wood JM, Kundu B, Utter A, Gallagher TA, Voss J, Nair VA, et al. Impact of brain tumor location on morbidity and mortality: A retrospective functional MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:1420-5.
 29. Lenaburg HJ, Inkabi KE, Vitaz TW. The use of intraoperative MRI for the treatment of glioblastoma multiforme. *Technol Cancer Res Treat.* 2009;8:159-62.
 30. Archip N, Clatz O, Whalen S, Kacher D, Fedorov A, Kot A, et al. Non-rigid alignment of pre-operative MRI, fMRI, and DT- MRI with intraoperative MRI for enhanced visualization and navigation in image-guided neurosurgery. *Neuroimage.* 2007;35:609-24.
 31. Shamov T, Spiriev T, Tzvetanov P, Petkov A. The combination of neuronavigation with transcranial magnetic stimulation for treatment of opercular gliomas of the dominant brain hemisphere. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112:672-7.
 32. González-Hidalgo M, Saldaña CJ, Alonso-Lera P, Gómez-Bustamante G. The usefulness of electromyographical monitoring with intraoperative brain mapping during motor lesionectomy. *Rev Neurol.* 2009;48:620-4.
 33. Sanai N, Mirzadeh MD, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med.* 2008;358:18-27.
 34. Sanai N, Berger MS. Intraoperative stimulation techniques for functional pathway preservation and glioma resection. *Neurosurg Focus.* 2010;28:E1.
 35. 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;42:518-26.
 36. Jia W, Yun Y, Xi L, Guo DG, Huai ZQ, Qin HZ, et al. Application of intraoperative ultrasonography for guiding microneurosurgical resection of small subcortical lesions. *Korean J Radiol.* 2011;12:541-6.
 37. 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.* 2005;56:130-8.
 38. Smith JS, Cha S, Mayo MC, McDermott MW, Parsa AT, Chang SM, et al. Serial diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cases of glioma: distinguishing tumor recurrence from postresection injury. *J Neurosurg.* 2005;103:428-38.
 39. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:205-16.
 40. Lang FF, Sawaya R, Suki D, McCutcheon IE, Hess KR. Glioblastoma resection. *J Neurosurg.* 2012;116:1166-7.
 41. Sankar T, Moore NZ, Johnson J, Ashby LS, Scheck AC, Shapiro WR, et al. Magnetic resonance imaging volumetric assessment of the extent of contrast enhancement and resection in oligodendroglial tumors. *J Neurosurg.* 2012;116:1172-81.
 42. Tonn JC. Personalized surgical therapy. La información volcada en el texto fue durante esta conferencia realizada por Dr. Tonn durante el ESMO 2012 en Viena. En: Decision making & management of glioma. Practical considerations. ESMO; 2012.