

**Título: TUMORES PRIMARIOS MALIGNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
EN ADULTOS**

Autores:

Dra. Peggys Oleydis Cruz Pérez.

Especialista de 1er. Grado en Neurocirugía, Profesora Auxiliar, Máster en Urgencias Médicas.

Dr. Ernesto F. Ardisana Santana.

Especialista de 1er. Grado en Neurocirugía.

Dr. Joaquín González González.

Especialista de 1er. Grado en Oncología.

Dra. Concepción del Castillo Carrillo.

Especialista de 1er. Grado en Oncología.

Dra. María del Carmen Jiménez.

Especialista de 1er. Grado en Imagenología.

En este protocolo se incluye:

- Tratamiento de tumores gliales de bajo grado
- Tratamiento de tumores gliales de alto grado
- Tratamiento de tumores pineales
- Tratamiento de tumores de tallo cerebral

Introducción

Los tumores primarios malignos del Sistema Nervioso Central (SNC) representan aproximadamente el 2 % de todos los cánceres, pero causan una tasa desproporcionada en la relación cáncer-morbilidad y mortalidad. Se estima, que en Estados Unidos (EE-UU), se presentan 43 800 casos nuevos de pacientes con tumores cerebrales malignos por año, de estos 12 760 mueren.

El cerebro es la porción del SNC más afectadas por estas lesiones. La incidencia de los tumores cerebrales es de 14.8 casos por cada 100 000 habitantes en un año, aproximadamente la mitad de estos se corresponde histológicamente con alto grado de malignidad.

Los clasificados como alto grado, que derivan de la serie astrocítica son los tumores más comunes. En EE-UU se diagnostican 11 000 casos nuevos de Gliomas de Alto Grado (GAG) por año, de ellos 9000 son Glioblastomas Multiformes. Es aceptado, que en adultos, desde 1980 ha existido un marcado aumento en la incidencia de los GAG, con una disminución simultánea de la presentación de Gliomas de Bajo Grado (GBG).

Sansó et al. en su estudio de Mortalidad por Cáncer en Cuba, publica que la incidencia de los tumores cerebrales es de 3,7%, siendo mayor en el sexo masculino que en el femenino.

El análisis estadístico muestra la necesidad de protocolizar la atención médica a estos pacientes, como forma más efectiva de organizar un proceso de atención complejo, que comienza con el diagnóstico, enfrenta las complicaciones de la cirugía y del tratamiento adyuvante, desafía la invariable recurrencia y termina con la muerte esperada, pero siempre dolorosa del enfermo.

Objetivos

1. Establecer criterios homogéneos en la atención a pacientes con lesiones tumorales malignas del SNC que le permitan acceder a todas las opciones de tratamiento posible.
2. Mejorar la calidad de vida y la supervivencia de pacientes con tumores malignos del SNC.

Desarrollo

Tratamiento de tumores gliales de bajo grado.

Las estrategias convencionales para el tratamiento de gliomas de bajo grado son aún controversiales y una de las causas de constante investigación, por la ausencia de consenso entre la comunidad médica ante el enfoque y el impetuoso auge de recientes ayudas diagnósticas, que ha llevado a considerar otros tratamientos, como el expectante, además de las ya establecidas opciones como la quimioterapia, radioterapia y la cirugía.

Los gliomas de bajo grado son aquellos, que con estudio histopatológico y con marcadores de progresión, por medio de una previa biopsia, clasifican como grado I y II, entre el sistema de gradación de I a IV de la OMS. Los gliomas grado I incluyen lesiones con bajo potencial proliferativo, crecimiento expansivo y posibilidad de cura luego de la resección quirúrgica. Los que pertenecen al grado II son lesiones con bajo potencial proliferativo, crecimiento infiltrativo y tendencia a la recurrencia. Algunas tienden a progresar a grados mayores.

Las modalidades de tratamiento de las que dependemos en nuestro medio son: observación, cirugía, radioterapia y actualmente ha cobrado fuerza el uso de la quimioterapia.

Algoritmo de tratamiento para estos pacientes

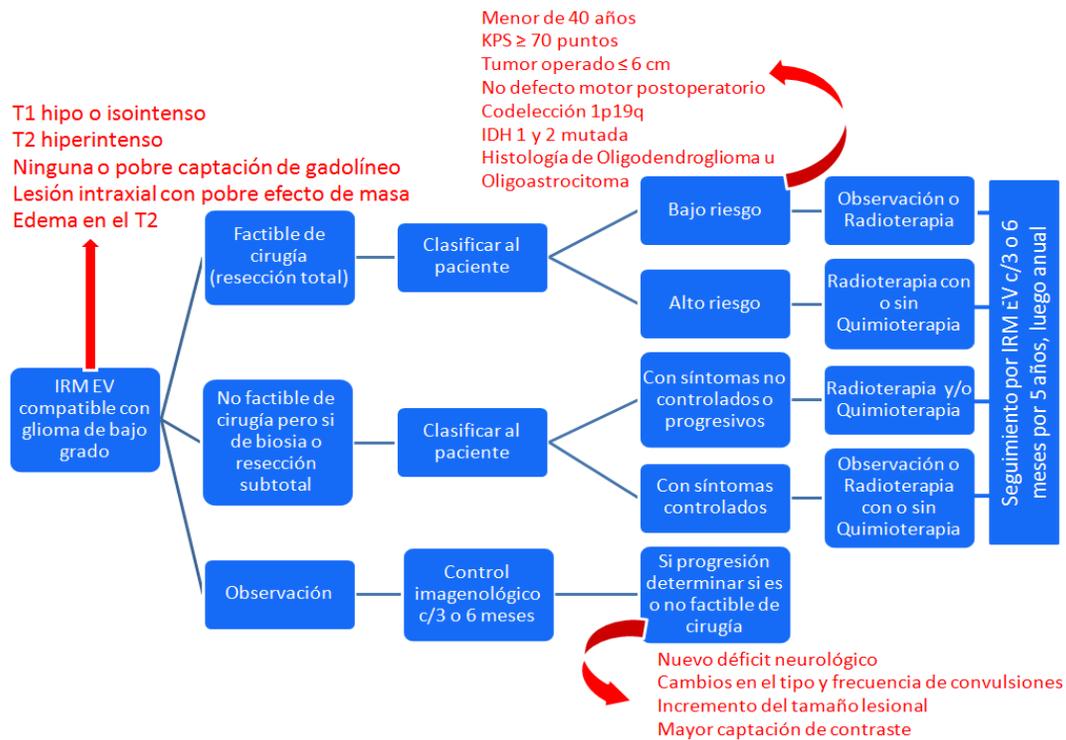


Figura 1: Algoritmo de tratamiento para pacientes con lesiones gliales de bajo grado.

No disponemos hasta el momento de las técnicas inmunohistogenéticas que nos permitan determinar el estado de la IDH, la sobreexpresión de la MGMT y la codelección 1p-19q, aspecto en el cual se trabaja, al considerar que la clasificación propuesta por la OMS en el 2016 se basa en estos aspectos.

Tratamiento de tumores gliales de alto grado

Los gliomas de alto grado son aquellos clasificados como grado III y IV, el primero hace referencia a las lesiones con evidencia histológica de malignidad, mitosis, anaplasia y capacidad infiltrativa. Los grado IV, son lesiones malignas, mitóticamente activas con tendencia a la necrosis y evolución rápida antes y después de la intervención quirúrgica. En dependencia de la presentación clínica e imagenológica de estas lesiones proponemos tratar a los pacientes por el siguiente algoritmo general:



Figura 2: Algoritmo de tratamiento para pacientes con lesiones gliales de alto grado.

Los gliomas de alto grado son tumores que invariablemente va a recaer, siempre con factores asociados que determinan su pronóstico.

Entre los factores que aumentan el riesgo de mortalidad se destacan:

1. Edad avanzada (mayor de 50 años).
2. Karnofsky PS por debajo de 80 puntos.
3. Características histológicas iniciales o durante su evolución de Glioblastoma Multiforme.
4. Uso reiterado o permanente de corticosteroides.
5. Intervalo de tiempo entre el diagnóstico inicial y la recidiva corto (menos de 6-9 meses).
6. Tumor fuera del lóbulo frontal.
7. Baja o ninguna posibilidad de tratamiento quirúrgico por presentación multifocal.
8. Intensidad de la terapia adyuvante.

Algoritmo para decidir la opción de tratamiento ante pacientes con recurrencia tumoral:

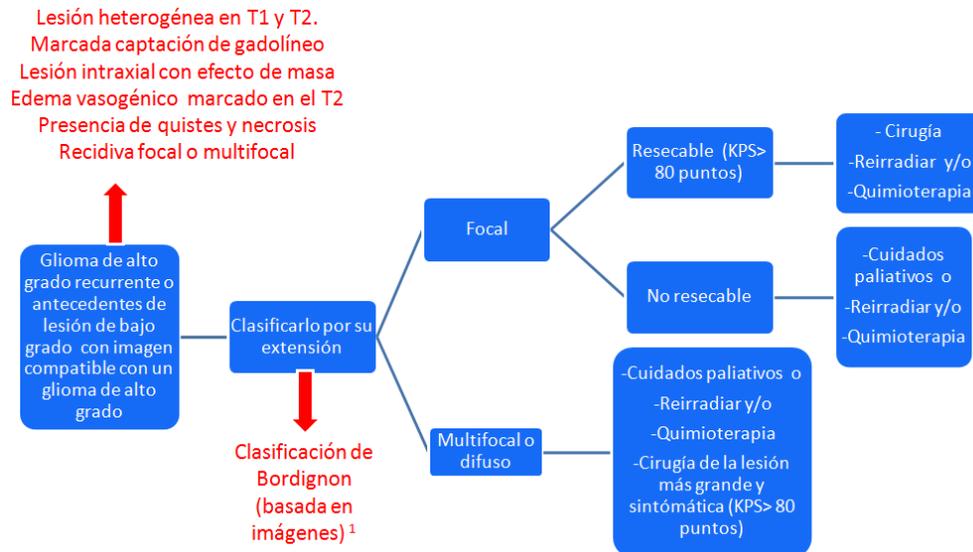


Figura 3: Algoritmo de tratamiento para pacientes con lesiones gliales de alto grado recidivantes.

¹Clasificación de Bordignon. (basada en imágenes por IRM)

Tipo I- diseminación leptomeníngea y/o subaracnoidea a través del LCR. IRM con realces leptomeníngeos difusos o nodulares.

Tipo II- presenta diseminación subependimaria. IRM con realce del epéndimo, por engrosamiento de la membrana basal.

Tipo III- lesiones nodulares múltiples del parénquima y tiene dos formas de expresión:

- IIIa- lesiones ubicadas en distintos sectores, explicables por una diseminación a través de fibras blancas. (*lesión monoclonal*)
- IIIb- constituido por masas distintas y distantes que no tienen conexión aparente. (*lesión multiclonal*)

Tipo IV- ostenta un patrón mixto. donde existiría la doble condición expresada en IIIa

Especificidades de la terapia multimodal

Cirugía

Constituye el pilar de tratamiento fundamental que determina la supervivencia del enfermo.

En los gliomas de alto grado, varios trabajos han reportado que una resección quirúrgica amplia produce una mayor supervivencia que la extirpación parcial o la biopsia.

La exéresis radical ha demostrado en la mayoría de los estudios retrospectivos, aunque no en todos, su impacto en la supervivencia, pero esto no ha sido demostrado en ningún estudio prospectivo. Sin embargo, en una extensa revisión bibliográfica que analizaba a más de 5.600 pacientes, el 85% con GBM, se observó que otros factores, como la RT postoperatoria, el buen IK o la menor edad, influían más en la supervivencia que el tipo de resección, pero solo el 20% de los tumores habían sido resecados completamente.

La extirpación quirúrgica completa es un claro factor pronóstico, siendo la supervivencia a los cinco años de entre el 61 y el 100% frente al 13-46% de los pacientes con resección incompleta.

Los objetivos de la cirugía son:

- Lograr la mayor resección tumoral posible.
- Disminuir al mínimo la distorsión, compresión y disrupción del tejido cerebral sano.
- Re-establecer la libre circulación del Líquido Cefalorraquídeo.
- Obtener diagnóstico histológico.
- Lograr la oxigenación del lecho tumoral.

Principios quirúrgicos ante un glioma:

1. Cuidar el tejido neurológico supuestamente sano.
2. Cuidar las estructuras vasculares encefálicas.

3. Análisis detallado de los estudios neuro-imagenológicos (imprescindible la TAC y la IRM contrastada).
4. Realizar adecuada planeación de sitio de la craneotomía y posible extensión de la citorreducción.
5. Realizar lobectomía ante tumores polares.
6. Realizar técnicas de duroplastia que garanticen la expansión del parénquima en casos necesarios y valorar colocación o no del flat óseo.
7. Realizar la citorreducción guiada por medio imagenológico (Neuronavegación, USD) y/o por contraste tisular (Fluoresceína Sódica).

Con el decursar de los años, muchas técnicas coadyuvantes de imágenes pre y transoperatorias se han desarrollado con el objetivo de realizar una resección tumoral total de estas lesiones infiltrativas con el mínimo de daño al cerebro circundante sano, como por ejemplo: la neuronavegación, la resonancia magnética transoperatoria, el ultrasonido transoperatorio, la estimulación cortical y por último, el uso de colorantes tisulares

5-Amino
ALA) y la
Sódica

como el Ácido
levulínico (5-
Fluoresceína
(FS).

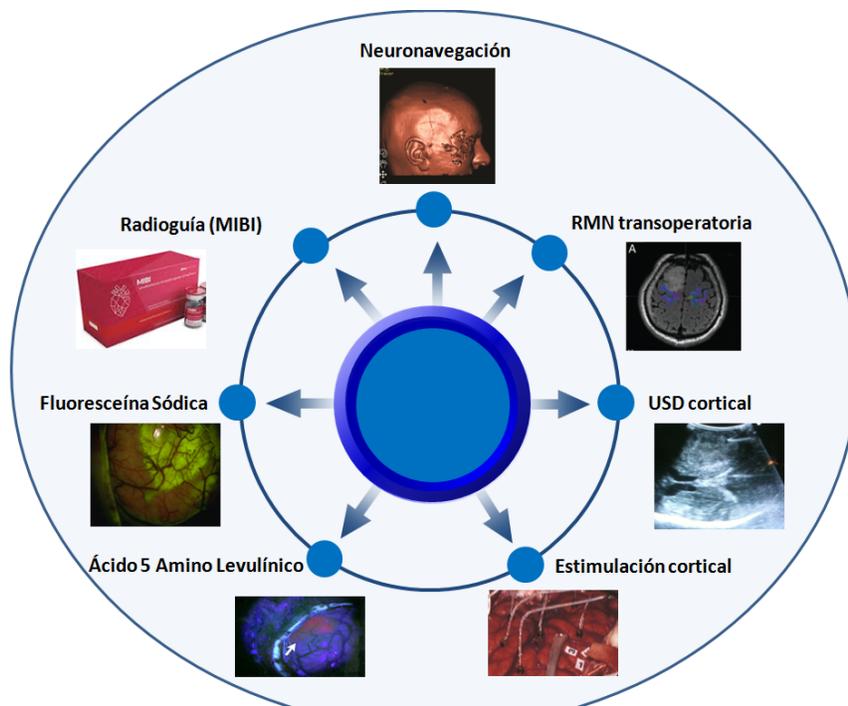


Figura 4: Diferentes técnicas usadas en la actualidad para guiar la cirugía resectivas de gliomas cerebrales.

Teniendo en cuenta la tecnología existente en nuestro hospital, así como los mecanismos moleculares por los cuales actúa cada técnica, para la realización de la citorreducción proponemos el siguiente algoritmo:

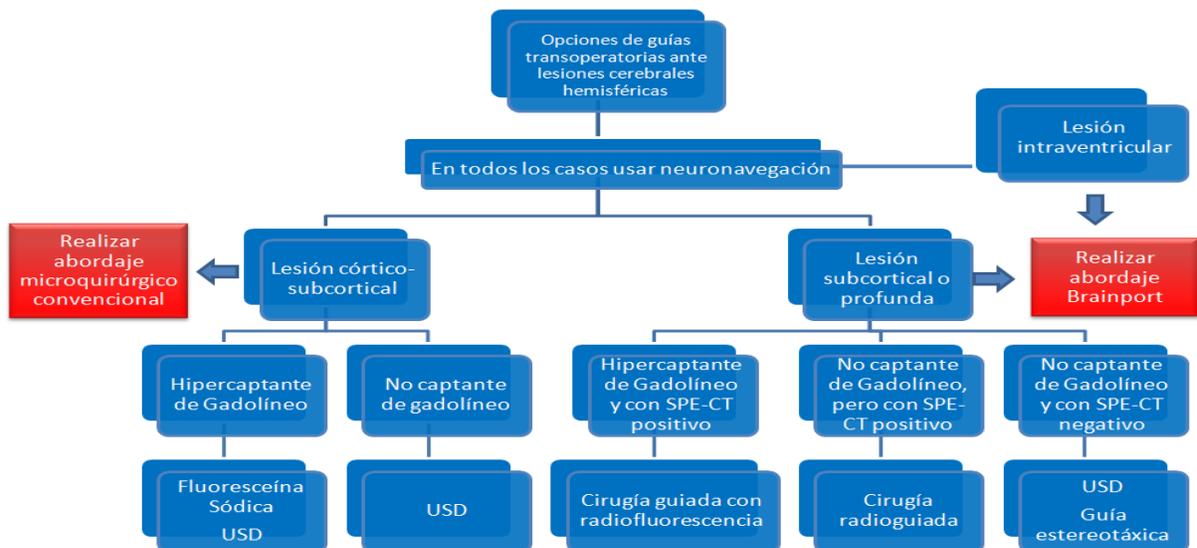


Figura 5: Propuesta de técnicas para guiar la resección quirúrgica de lesiones malignas hemisféricas.

Nota: En relación al cuidado de las áreas cerebrales elocuentes consideramos que el método más seguro y eficaz es el neuromonitoreo transoperatorio, el cual se realizará en cada cirugía de lesiones situadas en estas áreas.

Cirugía guiada con fluoresceína

En 1948, Moore y Peyton describieron el uso de la Fluoresceína Sódica (FS) para la localización de los tumores cerebrales.⁴ George E. Moore fue el primero en resumir y publicar los resultados de su serie en la revista Science, con un reporte de 46 pacientes operados con tumores gastrointestinales, cerebrales y espinales en los cuales se utilizó la FS.^{4,21} Posteriormente, se abandona el uso de la FS por las reacciones adversas que aparecían, siendo la más frecuente el edema cerebral, cuyo control era un reto para la época.²⁰⁻²³

El uso en neurocirugía de la FS está determinado por las alteraciones de la barrera hematoencefálica que surgen en el microambiente tumoral, específicamente del GBM y de las metastásis, no así en los gliomas de bajo grado, los cuales permiten aumentar la permeabilidad vascular, por lo que el contraste fluorescente pasa al tejido tumoral. En el año 2013, Nduom et al., luego de estudios histopatológicos e inmunopatológicos, demostraron que las áreas de captación de Gadolinio en la Resonancia Magnética Nuclear correspondían con las zonas de captación de FS.²³

Autores como Koc⁸, Shinoda²⁹, Okuda³⁰ y Bo Chen¹ plantean que la captación de la FS por el tumor puede ser observada a simple vista, sin ayuda de la luz ultravioleta,

siempre que se administre por vía EV periférica, al concluir la craneotomía, a razón de 20 mg/kg, dosis que otros autores consideran elevada ya que se asocia a reacciones adversas, las cuales son raramente citadas en la literatura. En el caso de contar con el microscopio OPNI Pentero 900, que posee el filtro de luz Yellow 506, la dosis debe bajar a 5 mg/Kg.

Cirugía radioguiada (con MIBI)

La cirugía radioguiada es una modalidad de cirugía que se introdujo en 1949, cuando Selverston y sus colaboradores utilizaron fósforo radioactivo, en el intento de facilitar la localización tumoral transoperatoria y su remoción completa en pacientes con tumores cerebrales.¹³ Esta técnica se ha usado con éxito en la identificación de ganglios centinela en tumores primarios de mama, también en los tumores de próstata, testículo, gastrointestinales, tiroides, paratiroides. ¹⁴

El MIBI (^{99m}Tc MIBI, methoxyisobutylisonitrile, MIBI, o sestamibi) es uno de los radiofármacos usados para realizar este proceder ya que tiene una amplia disponibilidad al rico flujo de fotones, lo cual mejora la detección de la captación patológica por medio de una gamma cámara. Las propiedades físicas de este radiotrazador lo hacen el de elección para la cirugía radioguiada en comparación con otros como el Thallium-201. ¹⁵

Cirugía guiada con radiofluorescencia

Los gliomas de alto grado, al ser tumores cerebral primario y tener un patrón infiltrativo de crecimiento característico, constituye el blanco ideal para el uso concomitante de MIBI y fluoresceína sódica, ^{10,11,22} en el intento de lograr resecciones tumorales totales y preservar la funcionabilidad del tejido cerebral adyacente, proceder que denominamos “cirugía guiada con radiofluorescencia”.

Previo a la inducción anestésica, se administra el MIBI por vía EV, 14 Mci. Una vez concluida la inducción anestésica, se administra al paciente 200 mg (Ámpulas 1g/5ml Monico Spa, Italy) de FS intradérmica en región de abdomen o antebrazo, se espera alrededor de 15 minutos, si no presenta ninguna reacción adversa al medicamento (RAM), se pasa al siguiente paso.

Una vez completada la craneotomía y antes de abrir la duramadre se administra FS (Ámpulas 1g/5ml Monico Spa, Italy), a 20mg/kg/dosis intravenosa,¹ observándose transcurrido 5 minutos el cambio de coloración en la tumoración, que evidencia tonos desde amarillo claro, hasta amarillo intenso, visibles a simple vista y permite identificar toda la región claramente teñida de amarillo, para una mejor resección de la lesión.

Teniendo la visualización macroscópica de la lesión se procede a la segunda etapa de la cirugía, se coloca la Mini-gamma cámara portátil (Sentinella®) Oncovision previo a la realización de la corticotomía, se toma como referencia la imagen de captación del radiotrazador por el tumor y el conteo de captación del radioactivo que este muestre, ese valor se compara con el del tejido cerebral sano, siendo mayor a nivel tumoral, debido al flujo sanguíneo en su interior, no siendo así en tejido cerebral normal donde la captación es nula, obtiene una proporción 2:1.49 (Fase Localizadora)

Las imágenes se toman en varios momentos mientras la exéresis avanza, lo que ayuda al neurocirujano a lograr la mayor resección posible centrándose solamente en el área tumoral. (Fase Cito reductora)



Figura 5: Algoritmo para la realización de la cirugía guiada con radiofluorescencia. Fase localizadora

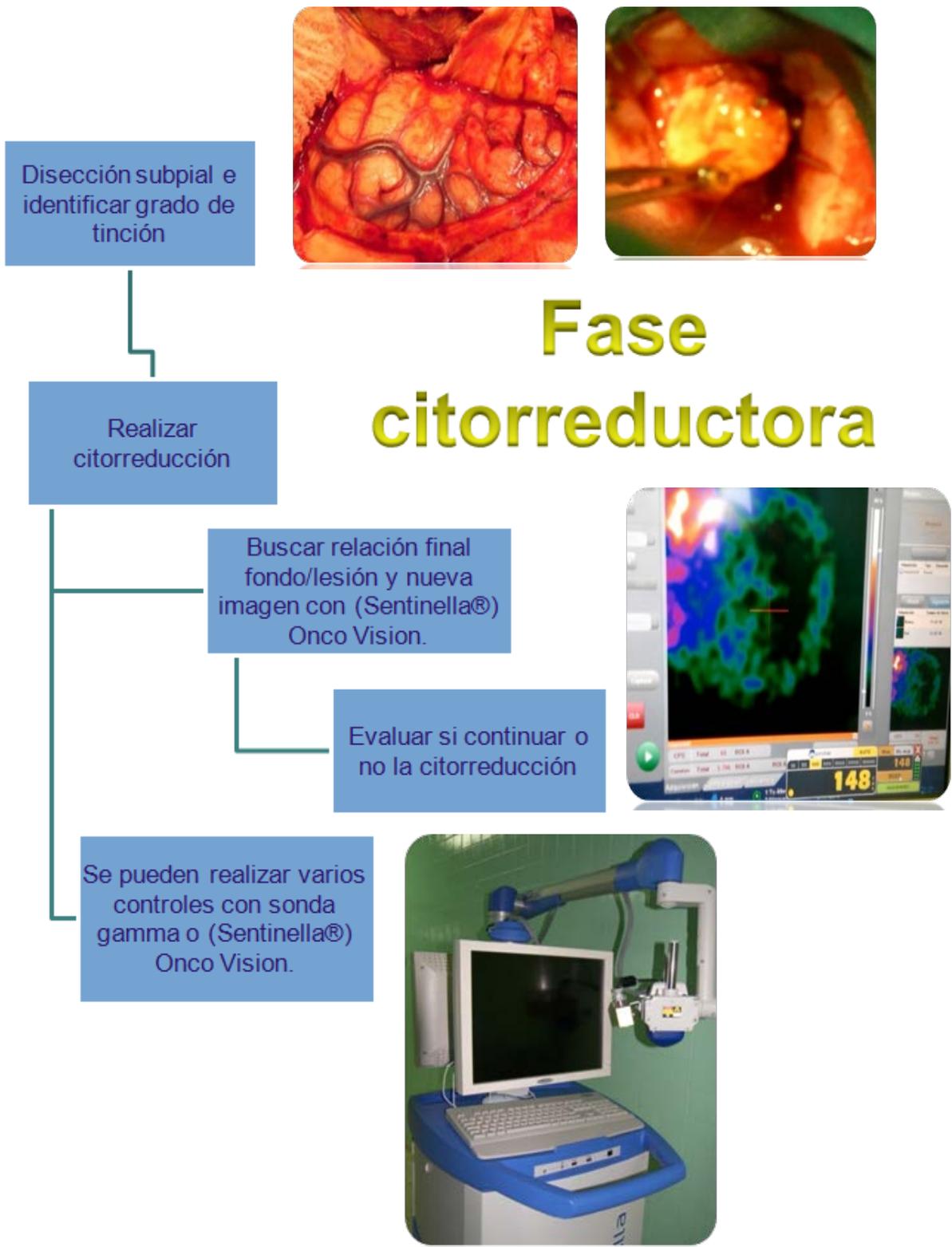


Figura 6: Algoritmo para la realización de la cirugía guiada con radiofluorescencia. Fase citoreductora

Abordaje Brainport

En el esfuerzo de facilitar la resección de tumores cerebrales intraparenquimatosos con una mínima lesión de tejido cerebral, se desarrolló la cirugía endoscópica guiada por estereotaxia o endoport. Esta técnica combina la retracción cilíndrica mínimamente invasiva, iluminación y magnificación paralela al endoscopio, y la imagen guiada. En los casos seleccionados, este método de resección de lesiones intracraneales facilita la recuperación neurológica con mínima disrupción de tejido normal, que requiere la remoción del tumor.

Durante el abordaje de lesiones profundas, la endoscopia puede asistir a maniobras microquirúrgicas y controlar su eficacia. Esta metodología es convencionalmente definida como microcirugía asistida por endoscopia.

Para el abordaje efectivo de lesiones cerebrales profundas es necesario mayor retracción cerebral por técnicas microquirúrgicas convencionales. La retracción cerebral causa complicaciones como: convulsiones, déficit neurológico focal, edema cerebral, empeoramiento cognitivo e infarto venoso. La endoscopia tiene como ventaja sobre la cirugía convencional que logra la exéresis tumoral con reducción significativa de la retracción cerebral.

La técnica es aplicable para la cirugía de tumores (intraparenquimatosos y/o intraventriculares), hematomas intracerebrales, abscesos, quistes y otras lesiones.

Criterios para segunda cirugía:

- Aumento del déficit neurológico
- Aumento de la PIC
- Lesión en RMN aunque el paciente se mantenga asintomático

- Convulsiones

Tumores de tallo cerebral

Clasificación de Epstein

- Difusos: Son los más frecuentes. En la TC aparecen como una hipodensidad en la protuberancia con expresión rostral hacia el mesocéfalo y el cerebro medio y de forma caudal hacia el bulbo. Generalmente son astrocitomas malignos.
- Focales: De manera histológica siempre son gliomas benignos. Su topografía habitual es a nivel protuberancial.
- Quísticos: La mayoría asientan en los pedúnculos cerebrales y en la protuberancia, consisten en un nódulo mural, con un quiste que excava en el tallo cerebral. Pueden ser benignos o malignos.
- Bulbo-medulares: Generalmente son benignos y asientan al nivel del bulbo raquídeo y médula cervical alta; nunca infiltran protuberancia.
- Exofítico : Son tumores con crecimiento extraaxial, con crecimiento dorsal hacia la cavidad del IV ventrículo.

Conducta neuroquirúrgica

- Focales: pueden researse quirúrgicamente, son los más beneficiados por la cirugía.
- Quísticos: Es suficiente evacuar el quiste y resear el nódulo mural total o parcialmente según la benignidad o malignidad.
- Cérvicomedulares: La cirugía puede ser amplia, sobre todo cuando la parte sólida asienta en la médula cervical, no así cuando está en el bulbo, pues existe estrecha relación con núcleos de los pares craneales bajos y los centros cardiorrespiratorios
- Difusos: Generalmente malignos y no operables.

En los tumores de tallo cerebral la biopsia estereotáxica no debe realizarse en:

- Lesiones vascularizadas del tallo cerebral
- Lesiones exofíticas
- Lesiones cérvico-bulbares

Tumores pineales

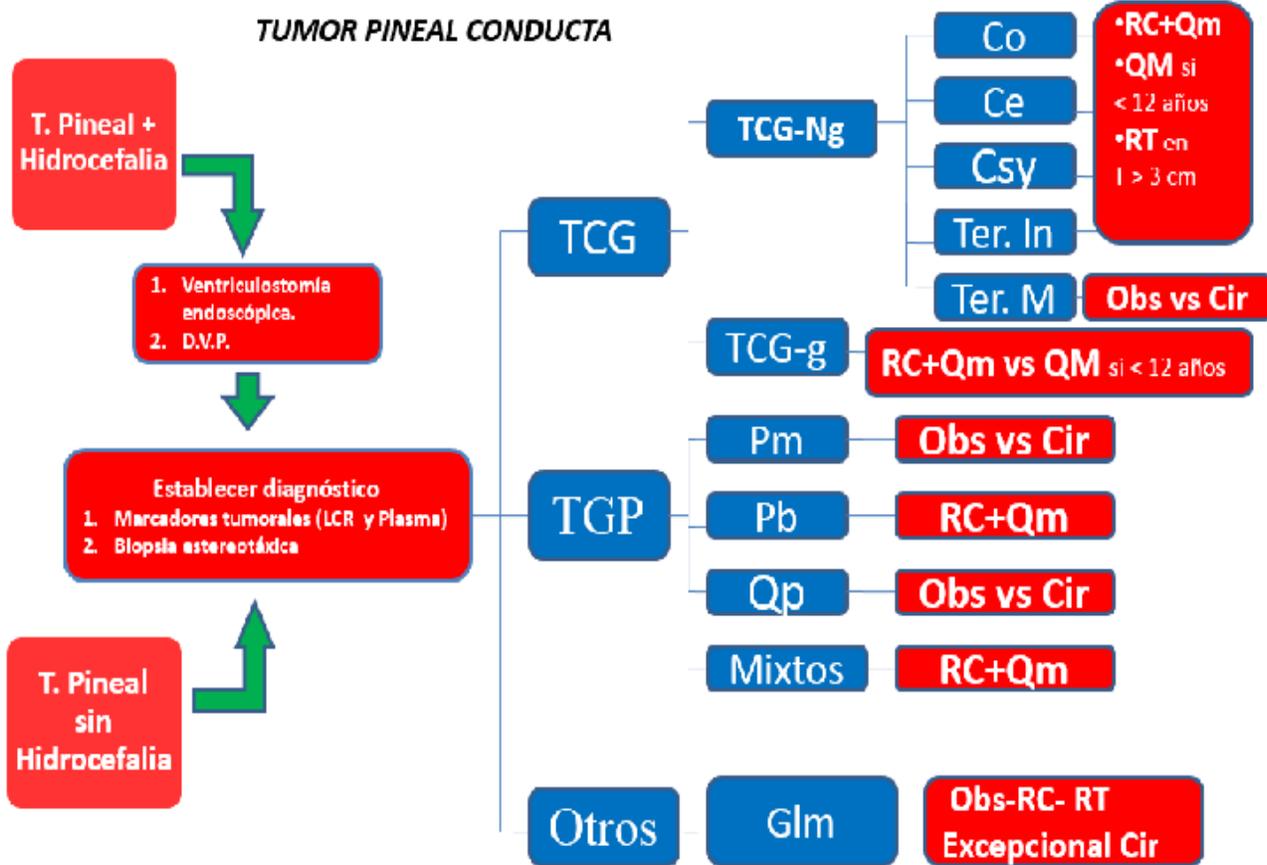
Clasificación Tumores de región pineal (OMS 2016)

- Pineocitoma
- Tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia
- Pineoblastoma
- Tumor papilar de la región pineal

Tumores de células germinales (OMS 2016)

- Germinoma
- Carcinoma embrionario
- Tumor del seno endodérmico
- Coriocarcinoma
- Teratoma (maduro/Inmaduro)
- Teratoma con transformación maligna
- Tumor mixto de células germinales

TUMOR PINEAL CONDUCTA



Leyenda:

Tumor células Germinales (TCG)

Tumor Células germinales germinomatoso (TCG-g)

Tumor Células germinales no germinomatoso (TCG-Ng)

Quimioterapia (QM)

Radiocirugía (RC)

Pineocitoma (Pm)

Pineoblastoma (Pb)

Carcinoma embrionario (Ce)

Radioterapia (RT)

Carcinoma saco Yolk (Csy)

Coriocarcinoma (Co)

Quistes pineales (Qp)

Cirugía (Cir)

Gliomas (Glm)

Otros

Teratoma (Ter)

Observación (Obs)

Los tumores que más se complican son los de consistencia más dura (pineocitoma, teratoma, astrocitoma); no forzarla cánula, rotar delicadamente antes de penetrar, y no perforar si existe sensación de resistencia; es mejor optar una nueva trayectoria o no hacerla biopsia y no braquiterapia si la biopsia no es concluyente.

Seguimiento

El seguimiento en todos los casos se hará mediante:

- Imagenología
- Marcadores tumorales
- Evaluación oftalmológica y endocrina.
- En los casos con sospecha de germinoma, se procederá a la RTE, tal como se muestra en el algoritmo.

Tratamiento médico postoperatorio

Se anexa Guía para el seguimiento de los pacientes. (Ver anexo del Protocolo de atención a lesiones malignas)

Evaluación de resultados

Indicadores

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos humanos	% de Personal que compone el grupo asistencial	95%
Recursos materiales	% de aseguramiento instrumental y equipos médicos, según protocolo asistencial	>95%
	% de disponibilidad de los medicamentos expuestos en protocolo asistencial	>95%
	% de disponibilidad de los recursos para la aplicación de las investigaciones	>95%
Organizativos	% de planillas para la recogida de datos del protocolo asistencial	100%
	% de base de datos electrónica	100%
Indicadores de procesos		Estándar
% de pacientes a quienes se les realice TC/RMN de cráneo simple/contrastada ante sospecha de tumorintracraneal.		≥95%
% de pacientes bajo tratamiento a los que se les realiza TC urgente por hipertensión intracraneal y/o déficit sobreañadido al inicial.		≥95%
% de pacientes con hidrocefalia tumoral a quienes sea posible realizar intervención urgente para derivación o endoscopia.		≥95%
% de pacientes en tratamiento con inmunoterapia con TC postoperatoria y previa al inicio del tratamiento.		≥95%
% de pacientes con lesiones múltiples a quienes les sea posible realizar radiocirugía.		≥60%
% de pacientes con gliomas que reciben entiempo y según esquema de tratamiento con anticuerpos monoclonales hR3 y productos biotecnológicos en ensayos clínicos.		≥95%
% de pacientes que reciben quimioterapia ante lesiones quimiosensibles.		≥95%
Indicadores de resultado		Estándar
% de pacientes con oligodendrogliomas y astrocitomas bajo grado con sobrevida a 5 años		>75%
% de pacientes con astrocitomas intermedios(Grado III) con sobrevida a los 24 meses		>35%
% de pacientes con astrocitomas alto grado(Grado IV) con sobrevida a los 9 meses		>50%

Se define como enfermedad medible cuando se pueden delimitar, por TC o RM, siendo preferible ésta, los diámetros máximos perpendiculares entre sí de al menos una lesión que mida 10mm, visible en dos o más cortes axiales de 5mm. Se escoge el diámetro mayor y para la segunda medida se traza la línea perpendicular a la anterior en el punto de mayor área. En RM el tamaño de la lesión medible debe ser dos veces mayor que el grosor de corte. Cuando una lesión surge alrededor de un quiste o una cavidad quirúrgica, en general se considera como no medible excepto si existe un componente nodular de, al menos, 10 mm de diámetro. El quiste o la cavidad no deben incluirse nunca en la medición.

Las lesiones no medibles se definen como lesiones en las que sólo se puede calcular una dimensión como por ejemplo captaciones lineales de contraste o la captación fina alrededor de una cavidad. También se consideran lesiones no medibles aquellas masas sin límites fácilmente definibles o aquellas lesiones que no alcanzan el tamaño de 10mm.

Tabla 3. Criterios clínico-radiológicos de respuesta RANO

Tipo de respuesta

Respuesta Completa

Requiere cumplir todas las siguientes condiciones:

- 1.-Desaparición completa de todas las lesiones que captan contraste, sean medibles o no. La desaparición de las lesiones debe mantenerse, al menos, 4 semanas.
- 2.-No hay nuevas lesiones.
- 3.-Estabilidad o reducción de las lesiones hiperintensas en T2/FLAIR. que no captan contraste
- 4.-El paciente está mejor o estable desde el punto de vista clínico.
- 5.-El paciente no requiere tomar corticoides o toma dosis sustitutivas fisiológicas.

Respuesta Parcial

Requiere cumplir todas las siguientes condiciones:

- 1.-Reducción $\geq 50\%$, comparando con la RM basal o aquella RM en la que se haya objetivado un menor tamaño del tumor, de la suma de productos de los diámetros

transversos de las lesiones medibles que captan contraste. La reducción en el tamaño debe mantenerse al menos 4 semanas.

2.-No hay nuevas lesiones.

3.-Estabilidad o reducción de las lesiones hiperintensas en T2/FLAIR que no captan contraste

4.-El paciente está mejor o estable desde el punto de vista clínico.

5.-El paciente toma una dosis de esteroides igual o inferior a la que tomaba en el momento de realizar la RM basal.

6.- No hay progresión de lesiones no medibles

Enfermedad Estable

Requiere cumplir todas las siguientes condiciones:

1.-No cumple los criterios de RC, RP o PE.

2.- Estabilidad o reducción de las lesiones hiperintensas en T2/FLAIR que no captan contraste.

3.-En el caso de que la dosis de esteroides se haya aumentado respecto a la basales, debe realizarse un seguimiento estrecho clínico radiológico. Si finalmente se confirma una progresión radiológica, la fecha de la progresión será la de la RM en la que se aumentó la dosis de esteroides.

4. Dosis de esteroides igual o inferior a la del estudio basal.

Progresión Requiere cumplir una de las condiciones siguientes:

1.-Aumento $\geq 25\%$, comparando con la RM basal o aquella RM en la que se haya objetivado un menor tamaño del tumor, de la suma de productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones que captan contraste. El paciente toma una dosis de esteroides igual o superior a la que tomaba al realizar la RM basal.

2.-Aumento significativo de las lesiones no captantes en T2/FLAIR no atribuible a comorbilidad (isquemia, RT, infección...) con dosis de esteroides iguales o superiores a las de la RM basal.

3.-Aparición de alguna lesión nueva.

4.-Deterioro clínico no atribuible a otras causas que no sea directamente al tumor o a cambios en la dosis de esteroides.

5.-Aumento del número o tamaño de las lesiones no medibles.

6.-Fallecimiento o deterioro clínico severo.

Nota: los pacientes con enfermedad no medible no pueden tener respuesta total o parcial. La mejor respuesta esperable es la estabilidad de la enfermedad.

Información al paciente y sus familiares

Se incluirá en la Historia clínica del paciente el modelo de consentimiento informado confeccionado una vez que se decida tratamiento neuroquirúrgico del paciente, donde debe comunicarse al paciente y sus familiares el diagnóstico clínico, opciones terapéuticas y posibles complicaciones de la cirugía, incluyendo aquellas que comprometan la vida del paciente o creen secuelas. La aprobación de dicho consentimiento debe incluir la firma del paciente, sus familiares o un testigo imparcial en caso de afectación de conciencia del paciente. Cada variante terapéutica posterior a la cirugía debe llevar el modelo de consentimiento existente para cada ensayo clínico.

Bibliografía

Arita H, Yamasaki K, Matsushita Y, Nakamura T, Shimokawa A, Takami H, et al. (2016). A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas. *Acta Neuropathol Commun.* Aug 8;4(1):79.

Criterios de respuesta de los tumores cerebrales (2011). Grupo de trabajo Neuro Oncología Sociedad Española de Neurroradiología.

DeAngelis LM, Gutin PH, Leibel SA, Posner JB. (2002). *Intracranial Tumors: Diagnosis and Treatment.* Informa Health Care; 187-95.

Epstein F (1988) Brainstem tumor in childhood: surgical indications. *Concept pediat. Neurosurg.* Vol 8 pp176, Karger Basel

Epstein FJ, Wisoff JH (1990) Surgical management of brain stem tumors of childhood and adolescence. *Neurosurgery Clinics of North America.* January. Vol. I, No. 1.

Kabuto M, Kubota T, Kobayashi H, et al. (1997) Experimental and clinical study of detection of glioma at surgery using fluorescent imaging by a surgical microscope after fluorescein administration. *Neurol Res*; 19:9-16.

Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW.(1949). A simplified classification of gliomas. *Proc Staff Meet. Mayo Clin*: 24; 71-5.

Koc K, Anik I, Cabuk B, et al.(2008). Fluorescein sodium-guided surgery in

Glioblastoma multiforme: a prospective evaluation. *Br J Neurosurg*; 22: 99-103

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK et al. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* Jun;131(6):803-20

McLaughlin N, Prevedello DM, Engh J, Kelly DF, Kassam AB. (2013). Endoneurosurgical Resection of Intraventricular and Intraparenchymal Lesions Using the Port Technique. *World Neurosurgery*, 79, 2S:S18.e1-S18.e8.

Schebesch KM, Brawanski A, Hohenberger C, Hohne J. (2016). Fluorescein Sodium-Guided Surgery of Malignant Brain Tumors: History, Current Concepts, and Future Project. *Turk Neurosurg.*; 26:185-94. Pubmed PMID: 26956810.

Schebesch KM, Proescholdt M, Höhne J, Hohenberger C, Hansen E, Markus J, et al. (2013). Sodium fluorescein-guided resection under the YELLOW 560 nm surgical microscope filter in malignant brain tumor surgery-a feasibility study. *Acta Neurochir*; 155: 693-99.

Sun WC, Gee KR, Klaubert DH, Haugland RP. (1997). Synthesis of Fluorinated Fluoresceins. *Journal of Organic Chemistry*: 6469-75.

Tejada S, Díez-Valle R, Aldave G, Marigil M, Gallego J, Domínguez PD. (2013). Factors associated with a higher rate of distant failure after primary treatment for Glioblastoma. *J Neurooncol*; DOI 10.1007/s11060-013-1279-z.