Universidad Abierta Interamericana
Sede regional Rosario

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

Julio 2012

"Importancia de la Resonancia magnética intraoperatoria en la extirpación de los gliomas cerebrales"

Alumno: Herrera Juan Martín

Tutor: Profesor Doctor Conrado Valvo

Co-tutor: Doctor Roberto Herrera

UAI
Universidad Abierta Interamericana

Quiero expresar un sincero agradecimiento

a mi tutor Dr. Conrado Valvo por su paciencia y dedicación,

a las autoridades de la Clínica Adventista Belgrano, por permitirme realizar la investigación en su Servicio de Neurocirugía,

a mi familia por su apoyo incondicional

y a los pacientes, sin ellos no podría haber hecho este trabajo.

Juan Martín

Julio 2012

RESUMEN

Introducción. El tratamiento de los gliomas cerebrales es fundamentalmente quirúrgico. Considerando que el cerebro modifica su anatomía y disposición intracraneana durante la cirugía, la posibilidad de obtener imágenes intraoperatorias de RMN (RMNi) permite que las lesiones puedan ser localizadas con absoluta certeza y ser mejor resecadas que con las técnicas convencionales.

Objetivo. Evaluar el porcentaje de resección de gliomas cerebrales en pacientes operados con RMNi.

Material y Métodos. Fueron evaluadas las RMN cerebrales pre y posquirúrgicas de 40 pacientes con diagnóstico de glioma maligno operados bajo imágenes de RMNi.

En las RMN pre y postquirúrgicas se tomaron tres medidas: la primera (A), en el mayor diámetro del tumor de la zona resaltada por el contraste, en una única sección axial (gadolinium-enhanced T1-weighted); la segunda (B), en el mayor diámetro perpendicular en la misma imagen; y la tercera (C), el grosor, multiplicando los cortes en que el tumor es visible por su espesor. El volumen tumoral pre (D) y postquirúrgico (E) (en cm^3) se determinó por el semiproducto de las tres medidas: $(A \times B \times C) / 2$, y el porcentaje de resección de masa tumoral se determinó haciendo: $(D - E) / D * 100$.

Resultados. Se evaluaron 27 hombres y 13 mujeres, promediando los 37 años. 39/40 supratentoriales, la mitad asentados en el área frontal; estos tumores además de más frecuentes fueron de mayor tamaño que los localizados en otras partes del cerebro. El volumen D promedio fue de 44.26 cm^3 (rango: 2.6-158.76 cm^3) y el volumen E promedio fue de 0.28 cm^3, (rango: 0-4.75 cm^3). El porcentaje de resección bajo RMNi osciló entre el 87.9% y 100% del tamaño original; el 77.5% de los tumores pudieron ser resecados en su totalidad con este método quirúrgico.

Conclusión. El uso de imágenes de RMNi, con el paciente anestesiado dentro del quirófano, permite determinar si la extirpación del tumor ha sido completa o si se debe ampliar el área de resección. Con esta metodología, las resecciones de gliomas son completas o casi completas.

Palabras claves: gliomas, resonancia magnética intraoperatoria, resección incompleta

INDICE

INTRODUCCION 1

MARCO TEORICO
I.- Gliomas cerebrales 4
II.- Infraestructura necesaria para el uso de RMN intraoperatoria 13

PROBLEMA 17

OBJETIVOS
Objetivo General 17
Objetivos Específicos 17

MATERIAL Y METODOS 18

RESULTADOS 20

DISCUSION 24

CONCLUSIONES 26

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 28

ANEXOS 34

INTRODUCCION

Ha sido siempre motivo de preocupación para el neurocirujano saber en qué lugar del encéfalo precisamente se encuentra durante una neurocirugía, dónde está la patología, dónde comienza y termina una lesión, dónde están exactamente las áreas funcionalmente elocuentes, hasta dónde se extiende el tumor, cuánto se ha resecado o cuánto han dejado de lesión por no haberla visto.

Insistentemente se ha avanzado mucho en el conocimiento de la neuroanatomía y de la micro-neuroanatomía, pero eso solo no ha sido suficiente para resolver estos problemas y dudas que se plantean durante una intervención;

principalmente por la distorsión y los desplazamientos provocados por lesiones primarias y/o secundarias o por el transcurso propio de la intervención, que hacen que las estructuras anatómicas sobre las que se trabajan (la mayoría de las veces) no estén exactamente en el sitio natural o no tengan una morfología normal.

El microscopio quirúrgico permitió que las neurocirugías fuesen más seguras, más precisas y más efectivas porque mejoró la visualización de la microanatomía cerebral. Si bien por todos los beneficios que ha aportado a la especialidad el microscopio quirúrgico ha sido el hito para hablar de la Neurocirugía moderna, no es la solución o la herramienta para decidir hasta cuándo extirpar tejido tumoral y cuándo se alcanza el límite del cerebro sano que se debe preservar.

La longitud en la sobrevida de los pacientes oncológicos se correlaciona con la capacidad de extirpar completamente al tumor. Los gliomas cerebrales, sin embargo, son difíciles de distinguir intraoperatoriamente del tejido cerebral normal, motivo por el cual frecuentemente se realizan resecciones incompletas. Las extirpaciones quirúrgicas convencionales de estos tumores, aun empleando estereotaxia y técnicas de neuronavegación (basados éstos en la adquisición de datos a partir de imágenes preoperatorias), en la mayoría de los casos son incompletas. Con cirugías parciales, solo paliativas, no puede esperarse otra cosa más que el glioma continúe creciendo, que el de alto grado sobreviva seis meses a un año, o que los de bajo grado se malignicen y el daño neurológico que se pretendía evitar se instale a más breve plazo.

La incorporación de resonancia magnética nuclear intraoperatoria (RMNi) completó la posibilidad del neurocirujano de ver más allá aún de lo que puede percibir a través del microscopio. Esto resulta de gran importancia quirúrgica principalmente en la cirugía de los gliomas cerebrales, cuando se quiere alcanzar los límites de una lesión y lograr su completa resección. La RMNi da la posibilidad

de monitorear la localización del tumor, seguir su extensión aún hasta las áreas mas profundas y estar seguros de haber alcanzado sus límites. Permite al neurocirujano salir del quirófano sabiendo que ha resecado todo el tumor que se podía resecar o que alcanzó la meta quirúrgica que se había propuesto, que preservó el tejido sano y que no tendrá grandes sorpresas al hacer la primer resonancia post operatoria de control.

Es muy fácil comprender la utilidad de la RMNi en la cirugía de los Gliomas Cerebrales y sin embargo resulta difícil entender cómo ha tardado tanto tiempo en ponerse en marcha en el mundo. Obviamente esto se debe a diferentes causas pero las principales giran en torno a que son muy difíciles de solventar (quirófanos dentro de una jaula de Faraday, un resonador de uso exclusivo para este tipo de cirugías, instrumental y material no metálicos, entrenamiento del personal, etc.). Sólo un esfuerzo considerable en investigación, inversión, y desarrollo permite hoy en día poder utilizar esta herramienta en el tratamiento de diferentes pacientes con patología cerebral.

Es decir que, cuando el cirujano indica una intervención quirúrgica en un glioma cerebral, está utilizando la principal y quizás única oportunidad que tiene el paciente de curarse o de lograr la mayor calidad y cantidad de sobrevida posible. Si esta resección del tumor es completa, en la mayoría de los gliomas de bajo grado el paciente puede estar curado. Si por el contrario, en estos mismos tumores quedan remanentes que el cirujano no advirtió, estos restos de tumor indefectiblemente volverán a crecer, en más de la mitad de los casos sufrirán cambios anaplásicos y el paciente habrá perdido su principal chance de curación, que era precisamente esa primera cirugía.

Es por esto que la posibilidad de revisar y poder evaluar mediante RMNi el lecho quirúrgico, tener plena certeza de la magnitud de la resección y poder corregir

los errores naturales de apreciación, pueden ser determinantes, no sólo en la calidad, sino también en las posibilidades de sobrevida y curación definitiva del paciente.

El objetivo de esta tesis fue estimar cuantitativamente la magnitud de la resección quirúrgica de gliomas cerebrales llevadas a cabo con controles de RMNi.

MARCO TEORICO

I.- GLIOMAS CEREBRALES

Los tumores cerebrales pueden ser primarios o secundarios (metastásicos). Los tumores primarios se denominan Gliomas, mientras que los metastásicos pueden proceder de muchos tipos de cáncer sistémico, más frecuentemente de pulmón, mama, células renales o melanomas[1].

Los gliomas son tumores cerebrales primarios en los que participan las células gliales, que cumplen funciones de sostén y nutrición y brindan otro tipo de soporte a las neuronas. Los gliomas malignos (que se caracterizan por un crecimiento progresivo y descontrolado) son los tumores cerebrales primariosP i V comunes; aproximadamente entre 13.000 y 18.000 nuevos casos de tumores cerebrales primarios malignos se diagnostican por año en los Estados Unidos[2].

Afectan más a los hombres que a las mujeres y son causa frecuente de muerte por cáncer en personas que se encuentran entre los 15 y los 44 años de edad. Cerca del 50% ocupan más de un lóbulo y entre el 3 y 6% son multicéntricos[3].

Clínicamente, los síntomas cerebrales difusos y las convulsiones (presentes en el 30-40% de los casos) dan paso en pocas semanas a un síndrome más definido, focal, frontal, parietal, temporal o calloso. En un grupo minoritario de pacientes (4%) el comienzo de los síntomas puede ser agudo. Esto es atribuido a hemorragia o a la rápida expansión de un quiste en el tumor. El líquido céfalo-raquídeo es ocasionalmente sanguinolento en estas circunstancias. En la mayoría

de los pacientes los síntomas están presentes durante tres a seis meses antes de que el diagnóstico se establezca. El desarrollo rápido de síntomas cerebrales focales se relaciona normalmente con el edema cerebral, hemorragia y necrosis más que con la infiltración del tumor. Es considerable el tamaño que puede alcanzar el tumor antes de que trastorne la función cerebral[4].

Hasta hace poco tiempo se desconocían las causas de los gliomas, aunque con el avance de la biología molecular se han podido comprobar varias mutaciones genéticasadquiridas QRKHUHGDGDV HVWDVP XWDFLRQHVVHREVHUYDURQTXHDIHFWDQQD FRSLD GHUHJXODFLyQ HEUHFLPLHQWRGHO 1 , y pueden hacer que las células se dividan de manera descontrolada[5]**.** Particularmente, la alteración más frecuente en este tipo de tumores es la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 10, en el cual varios genes han sido identificados como supresores tumorales. Las secuencias genéticas TP53/MDM2/P14arf y CDK4/RB1/P16ink4, involucradas en el control cíclico, están desreguladas en la mayoría de los gliomas estudiados molecularmente. Además, se ha comprobado que el incremento de factores angiogénicos también está involucrado en el desarrollo de glioblastomas. Uno de los objetivos de la biología molecular en tumores gliales es tratar de encontrar las alteraciones genéticas que permitan tanto estudiar la oncogénesis y heterogeneidad de estos tumores como un mejor aprovechamiento de la tradicional clasificación de los gliomas, predecir su evolución y tratamiento[6].

Clasificación

Los gliomas pueden clasificarse por tipo de célula, ubicación y grado.

Se los denomina según el tipo de célula a la que más se asemejan. El aspecto fenotípico de las células tumorales según su posible origen astrocítico (astrocitoma), oligondendroglial (oligodendroglioma), mixto (oligoastrocitoma).En general se considera que los tumores de origen oligodendroglial y mixtos tienen un mejor pronóstico que aquellos de origen astrocítico. Actualmente se busca utilizar marcadores de agresividad más objetivos para tratar de complementarla información dada por esta clasificación[7].

Según la localización, los gliomas pueden ser supratentoriales o infratentoriales, según se originen por encima o debajo del tentorio.

4 XL] i V0DF0M1LFDFLyQP i VlP SRUDQW para los gliomas sea por grado, para lo que es necesario hacer una biopsia del tumor.El grado de malignidad va de I a IV y depende de características funcionales como la proliferación celular, la presencia de mitosis o signos de apoptosis, la presencia de neo proliferación vascular y áreas de necrosis[8]. Estos criterios de malignidad se asocian directamente con el pronóstico y la supervivencia largo plazo.

Los *gliomas de bajo grado*(I y II) tienden a crecer lentamente y están asociados a un mejor pronóstico. Los *gliomas de alto grado*(III-IV) tienden a diseminarse y se los asocia con un peor pronóstico. Aunque debe reconocerse que existe una gran heterogeneidad entre los grupos de grado II y III; algunos tumores de grado II se comportan agresivamente y a su vez tumores de grado III pueden tener una larga supervivencia[8].

Las lesiones de grado IV tienen unamedia de supervivencia a 1 año; las de grado III a3 años y de grado II entre 5 y 10 años. Las lesiones gliales de grado I (astrocitomas pilocíticos) son considerados benignos siempre y cuando una cirugía de resección total sea posible[9,10].

Casi la mitad de los gliomas son gliomas grado IV, también denominados glioblastomas. Globalmente la incidencia de glioblastomas esde 2.8 a 4.7 casos nuevos por 100.000 habitantespor año, y estas cifras tienden a aumentar demanera regular y constante con respecto a laedad. Existe un pico de incidencia entre 45y 70 años de edad. La presentación clínica esinespecífica, la mayoría de los pacientes presentancrisis convulsivas, déficit neurológico o cuadros dehipertensión intracraneana[8].

Métodos diagnósticos de gliomas cerebrales

La resonancia magnética nuclear (RMN) ofrece varias ventajas para evaluar al Sistema Nervioso Central (SNC) y para los tratamientos guiados por imágenes[11,12]. La capacidad de obtener imágenes multiplanares, la excelente resolución de contraste para definir las estructuras anatómicas normales y patológicas, y la de adquirir imágenes de volúmenes del encéfalo en 3D, hacen de la RMN un instrumento de precisión cuando es aplicado a la Neurocirugía. La posibilidad de efectuar secuencias rápidas y ultrarrápidas posibilita evaluar, casi en tiempo real, los movimientos fisiológicos del endocráneo, el movimiento de los instrumentos quirúrgicos y los cambios morfológicos del encéfalo inducidos por el tratamiento[13,14].

Otras modalidades de imagen y diferente tecnología se han utilizado para la monitorización intraoperatoria y para la cirugía guiada por imágenes, pero se han encontrado limitadas cuando son llevadas a la práctica.

La fluoroscopíaproporciona buenas imágenes en tiempo real, pero carece de capacidad tridimensional y expone al paciente y al personal, a la radiación ionizante.

La tomografía axial computarizada (TAC) intra operatoria también emplea radiación ionizante.

La ecografía proporciona una excelente imagen en tiempo real de la patología de partes blandas, siendo útil especialmente en lesiones quísticas. Este método no puede definir con certeza los límites tumorales y no revela en forma segura las lesiones menores de 5 milímetros de tamaño. Tiene además el inconveniente de ser un método dependiente del explorador y de proporcionar imágenes con las cuales la mayoría de los neurocirujanos no están familiarizados[15,16].

Las técnicas de Neuronavegación para la localización y delimitación de lesiones intracraneanas y de estructuras encefálicas normales se basan en la adquisición de datos a partir de imágenes preoperatorias. Casi todos los neurocirujanos aceptan que el cerebro modifica su anatomía y su disposición espacial intracraneana durante la cirugía, ya sea cuando se realiza la craneotomía se evacúa líquido cefaloraquídeo (LCR), cuando se administran diuréticos ó cuando el tumor o tejido cerebral son removidos[17]. La ocurrencia de estas deformaciones volumétricas del encéfalo quirúrgicamente inducidas (en inglés, *"brainshift"*), ha sido también reconocida en importantes trabajos científicos que han demostrado desplazamientos superiores a 24 mm para la corteza cerebral y superiores a 3 mm para los márgenes tumorales profundos durante una neurocirugía en más de la mitad (66%) de las cirugías evaluadas[18,19]. Es por esto que los sistemas convencionales de neuronavegación se tornan inseguros y hasta peligrosos a medida que la intervención quirúrgica progresa y como consecuencia de estos cambios en las localizaciones de estructuras anatómicas que se mencionaron.

Tratamiento de los gliomas malignos

En los gliomas de bajo grado el tratamiento recomendado es cirugía y radioterapia. En los gliomas de alto grado el tratamiento que ha demostrado mayor supervivencia es la combinación de cirugía (siempre que sea factible), radioterapia a una dosis

mayor que en los gliomas de bajo grado y quimioterapia (temozolamida, taxanos, irinotecan). Recientemente se ha aprobado en Europa el uso de polímeros de BCNU (camurstine) que se depositan en la cavidad quirúrgica durante la cirugía y van liberando lentamente el fármaco para tratar la enfermedad residual alrededor del lecho quirúrgico.

En todos los casos, la cirugía es considerada, por la mayoría de autores, como el primer paso para el diagnóstico y tratamiento de los gliomas malignos; cada vez son más los trabajos que sustentan el impacto pronóstico de la cirugía, ya que retrasa el tiempo hasta la malignización y aumenta la supervivencia[20].

El impacto de la citoreducción quirúrgica es claro tal como lo demostró un estudio de la Universidad de California en San Francisco en el cual se analizó el impacto del volumen de tumor residual en el pronóstico de sobrevida al utilizar temozolamida asociada en pacientes con glioblastomas multiformes (GBM) recidivantes. En este estudio, aquellos pacientes con un volumen residual menor a 10 cm^3 tuvieron una sobrevida libre de progresión tumoral a los 6 meses de 32%, comparada contra un 8% en aquellos con 10 a 15 cm^3 y únicamente un 3% en aquellos con>15cm^3[21].

También se ha cuestionado el papel de la biopsia seguida de tratamiento coadyuvante versus la cirugía radical. Aquí esimportante recalcar que los estudiosneurofisiológicos y de imagen cobran granimportancia ya que permiten a través demodalidades tales como la cirugía guiada porimágenes intraoperatorias de RMN, una resección segura y que además minimiza los déficitsfuncionales postoperatorios. Conocedores deestos riesgos, las tasas de sobrevida sonsignificativamente mejores en pacientes conastrocitomas grado III o glioblastomas multiformes cuando se sometena resección completa en comparación a aquellosque únicamente son biopsiados[21,22].

Por otra parte, la cirugía, además de obtener especímenes tisulares para diagnóstico histopatológico,hoy en día permite establecer un banco de tejidos para el laboratorio de biología molecular.

El Dr. M.G. Yasargil, decía en 1993, ***"****Personalmente yo estoy convencido que en un futuro cercano, en las modernas salas de operaciones computarizadas, la morfología y la anatomía dinámica y funcional en tres dimensiones podrán ser examinadas y chequeadas según las necesidades de una situación dada, de acuerdo a los deseos del cirujano"*[23]*.*

Años después, refirió Peter McL Black*(1998)**:** "Hay un creciente reconocimiento que la Neurocirugía con imágenes intraoperatorias es un importante avance especialmente para la cirugía de los tumores cerebrales"*[24]**.**

La explicación de porqué la resección total de los gliomas cerebrales es fundamental, y por la cual es una búsqueda incesante el desarrollo y la aplicación de las tecnologías en esta compleja práctica médica es la siguiente:

1. La biopsia estereotáctica en los gliomas malignos permite solamente conocer el diagnóstico histológico de la lesión y puede aumentar la morbilidad, no modificando la evolución natural respecto a sobrevida de los pacientes[25]**.**

2. La extirpación sub-total de los gliomas malignos ofrece poco más allá de un diagnóstico[24]**.**

Sobre 101 pacientes portadores de gliomas malignos operados se evaluó la longitud de sobrevida en relación al grado de resección tumoral. El tiempo de sobrevida de pacientes, en quienes se logró extirpación total, fue significativamente superior al de los pacientes sometidos a resección subtotal y al de aquellos en quienes sólo se efectuó una remoción parcial.Como dato muy importante surge en este trabajo que no hubo diferencias significativasde sobrevida entre los pacientes

en quienes se efectuó una resección subtotal y en quienes se realizó una resección parcial (biopsia)[26].

La cirugía citoreductiva considerada grosera o total en los gliomas malignos (*cuando en los controles post-operatorios por imágenes no se observan restos tumorales),* beneficia claramente en la expectativa de vida y en la calidad de vida a los pacientes. Por lo tanto, el pronóstico favorable en pacientes con gliomas malignos, depende sobre todo de la resección total de estos tumores; esto debe ser tenido en cuenta cuando se evalúan preoperatoriamente las estrategias quirúrgicas[24-27].

Resultados del grupo de trabajo de Peter Black y cols[28-30] y de William Bradley y cols[31] indican que cuando el cirujano piensa que ha realizado una resección total, aun utilizando tecnología de neuronavegación convencional, en más del 80% de los casos quedan restos microscópicos de tumor.

En Alemania, Schneider y colsevaluaron la cantidad de tejido tumoral residual (en gliomas suporatentoriales de bajo grado) mediante imágenes de resonancia magnética intraoperatoria al momento de la operación en que el neurocirujano habría terminado el procedimiento bajo condiciones quirúrgicas convencionales, encontrando que, en algunos casos, el porcentaje de tumor resecado sólo había sido del 26% en ese momento de la intervención; pero en los controles finales, luego de continuar las intervenciones, guiándose con imágenes intraoperatorias de resonancia magnética, el promedio, en el porcentaje final de resección, fue del 96% del volumen tumoral[32].

En Argentina, el primer quirófano con RMNi fue instalado en la ciudad de Pergamino. Se construyó una sala quirúrgica especial para albergar un resonador y se entrenó al personal para esta clase de procedimientos. En el año 2000, el Dr. Roberto R. Herrera, y su equipo llevó a cabo la primera neurocirugía con este tipo

de intervenciones; se trató de la resección de un astrocitoma anaplásico cerca del área de Broca, en el lóbulo frontal izquierdo. En el año 2004 el equipo técnico y profesional se traslada a la ciudad de Buenos Aires, y desde entonces las neurocirugías las realizan bajo RMNi en la Clínica Adventista Belgrano.

II.- INFRAESTRUCTURA NECESARIA PARA EL USO DE RMN INTRAOPERATORIA

Es razonable comprender que el uso de RMNi en neurocirugía requiere una infraestructura edilicia y funcionamiento especiales. Se describen las características arquitectónicas y funcionales del quirófano especialmente construido en la clínica Adventista Belgrano, en la ciudad de Buenos Aires, donde fueron recolectados los datos de pacientes que fueron analizados en este trabajo.

Resonador magnético.

En la sala de operaciones se instalóun resonador magnético de apertura lateral de 0.23 T desarrollado por Philips. Se trata de un sistema resistivo, que produce un campo magnético vertical en el cual la línea de 5 G (0.5 mT), forma un elipse alrededor del magneto con ejes de 2.1 por 2.3 metros.En las primeras operaciones en esta institución se utilizó una bobina circular de 21 cm de diámetro y 5 cm de ancho que se colocaba rodeando la cabeza del paciente a nivel de la línea órbito-meatal y permanecía durante toda la intervención. En los últimos años se utiliza la bobina estándar para estudios de diagnóstico de encéfalo que se coloca solamente cuando se van a efectuar los controles de RMNi y mediante lo cual se ha logrado mejor calidad de imagen intraoperatoria y mayor comodidad en el campo quirúrgico

Quirófano.

El quirófano tiene dimensiones diferentes a los convencionales; la habitación mide 10 x 8 m. Está instalado dentro de una jaula de Faraday, una caja metálica hermética que previene la interferencia de campos electromagnéticos que produzcan interrupciones y/o imágenes de mala calidad cuando el resonador magnético esté en funcionamiento. El quirófano incluye el escáner del resonador

magnético, el equipo quirúrgico y superficie suficiente para el movimiento de los cirujanos.

En la sala de operaciones se definieron tres zonas diferentes delimitadas por distinta intensidad en la fuerza de atracción del campo magnético. Esta demarcación fue realizada por el servicio técnico de los fabricantes del resonador. La Zona I se extiende desde el centro del magneto hasta la línea de 10 mT y cuando el magneto está encendido, solo se puede utilizar en esta área instrumental y material compatible con RMN. La Zona II, comprende desde la línea de 10 mT hasta la línea de 0.5 mT y es en esta zona donde se realizan los procedimientos quirúrgicos, pudiendo utilizarse el instrumental neuroquirúrgico convencional incluyendo drill, craneótomo, microscopio quirúrgico, coagulación bipolar o monopolar. La Zona III, define el área dentro de la sala de operaciones que se encuentra por fuera de la línea de 0.5 mT y en la cual se puede instalar y utilizar todo el instrumental electromagnético necesario para monitoreos clínicos, cardiovasculares, de registro neurofisiológico intraoperatorio o equipamiento digital de computación, fotografía o filmación.

Para mayor seguridad, todas las operaciones se realizan con la cabeza del paciente en la Zona II (a sólo 1.20 mts. del magneto) y con el campo magnético apagado. El sistema se enciende justo antes de iniciar la obtención de imágenes intraoperatorias, lo cual demanda un período de 6 minutos, tiempo que simultáneamente se utiliza para colocar el paciente en posición dentro del imán. Pisos y paredes tienen una capa envolvente completa, lavable y continua que permite mantener la asepsia de la habitación.

Se instaló un sistema de ventilación con filtros 100% libre de partículas; tiene aire acondicionado con flujo laminar en un sentido con presión positiva de adentro

hacia afuera. Además fue diseñado un sistema de soporte para que la entrada de aire filtrado no se interrumpa durante la cirugía que se practique en este quirófano.

Las lámparas cialíticas fueron especialmente diseñadas; son completamente compatibles con resonadores magnéticos. Son móviles y permiten ser usadas sin interrumpir el sistema de imágenes que genera el resonador.

En términos de alimentación energética, se instalaron filtros especiales para evitar interrupciones. Toda la conección eléctrica es compatible con el funcionamiento del resonador.

Los gases anestésicos (nitrógenos, oxígeno, óxido nitroso) ingresan al quirófano a través de guías tubulares plásticas. Los gases ni el monitoreo electrocardio y encefálico no alteran la uniformidad de los campos magnéticos.

Los taladros y trepanadores neumáticos son alimentados desde el acceso directo de nitrógeno.

La mesa de operaciones permite con mínimos desplazamientos colocar al paciente en posición de adquisición de imágenes de RMN o de proseguir con el acto quirúrgico. En cualquier momento de la cirugía, el procedimiento puede ser interrumpido y el paciente puede ser ubicado dentro del magneto con un simple deslizamiento de 1.20 metros de la mesa de operaciones.

Se adquieren excelentes imágenes intraquirúrgicas en secuencias T1, T2 y FLAIR en planos axiales, sagitales y coronales cada vez que el neurocirujano lo considere necesario.

El resonador está completamente integrado en un ambiente operativo de alta tecnología, complementado con un sistema de neuronavegación y sistema digital de proyección y transferencia de imágenes.

PROBLEMA

¿Cuál es el porcentaje de resección tumoral en pacientes con gliomas cerebrales, sometidos a neurocirugía con resonancia magnética intraoperatoria en la Clínica Adventista Belgrano de la ciudad de BsAs?

OBJETIVOS

General

- Evaluar el porcentaje de la resección tumoral que se practica en cirugías de gliomas cerebrales en pacientes operados con resonancia magnética intraoperatoria en la Clínica Adventista Belgrano.

Específicos

- Identificar las características generales y epidemiológicas de los pacientes con gliomas cerebrales.
- Analizar sus características clínicas y anátomo-patológicas.
- Estimar por RMN el porcentaje de resección tumoral

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de tipo descriptivo. Se consideraronpacientes con gliomas cerebrales, de ambos sexos, que concurrieron al servicio de Neurocirugía REMAIN (Resonancia Magnética intraoperatoria en Neurocirugía), a cargo del Dr. Roberto Herrera en la Clínica Adventista Belgrano en la ciudad de Buenos Aires en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de Noviembre del 2009 y el 31 de Marzo del 2012. Se incluyeron sólo los casos en los cuales se logró acceso a toda la información necesaria para la elaboración del presente trabajo.

De cada historia clínica se analizaron los estudios de RMN pre y postoperatorios de control, datos de la anamnesis (edad y sexo) y características del tumor (ubicación y dimensiones).La muestra quedó conformada por 40 casos.

La filiación del paciente y su derecho a la confidencialidad fueron resguardados acorde con lo dispuesto por la ley Nacional Nº 26.529. Además se contó con el consentimiento informado de todos los pacientes para efectuar la revisión requerida *(Anexo 1).*El jefe de servicio de Neurocirugía de la Clínica Adventista Belgrano de la ciudad de Buenos Aires extendió la autorización correspondiente para realizar el estudio*(Anexo 2).*

Para el análisis se calculó el volumen tumoral (en cm^3) pre y postquirúrgico utilizando las imágenes de RMN.

Se tomaron tres medidas. La primera medida (A) fue tomada en el mayor diámetro del tumor de la zona resaltada por el contraste, en una única sección axial (gadolinium-enhanced T1-weighted). La segunda medida (B) fue tomada en el mayor diámetro perpendicular medido en la misma imagen.La tercera medida (C), el

grosor, se obtuvo multiplicando el número de cortes en que el tumor es visible por el espesor de los cortes[33] *(Anexo 3)*. El volumen resultó del semiproducto de las tres medidas:

Volumen (cm^3) = (A × B × C) / 2

Con este cálculo se estimó el volumen tumoral prequirúrgico (D) y postquirúrgico (E).

No se especificó la porción necrótica de lesión. En los gliomas de bajo grado, en los cuales no había captación de contraste, se midió a partir de los márgenes con distinta intensidad de señal en RMN entre límite tumoral y el tejido sano.

El cálculo del porcentaje de reducción tumoral se calculó de la siguiente manera:

%Reducc = (D - E)/D * 100

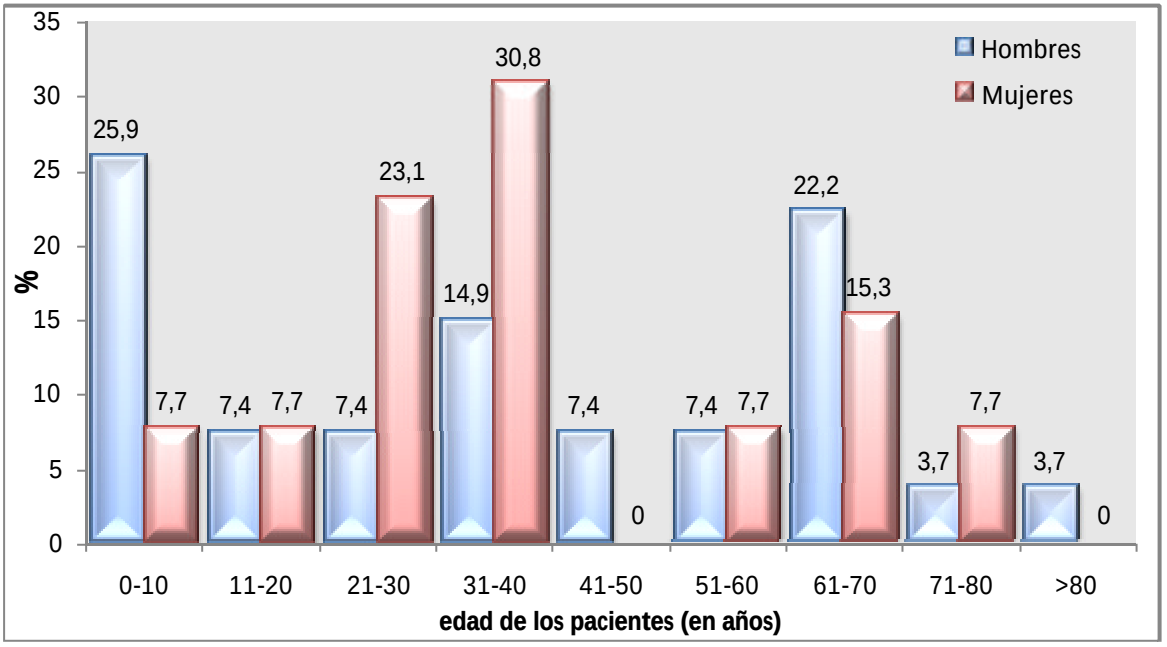
Los resultados se presentan a continuación mediante tablas y gráficos. Dada la naturaleza del tipo de estudios, no se aplicaron pruebas estadísticas.

RESULTADOS

Fueron evaluados 40 pacientes, 27 hombres y 13 mujeres.

La edad de las pacientes mujeres promedió los 37.7 años (Mediana: 34 años, rango: 2 – 73 años) y la de los hombres promedió los 36.9 años (Mediana: 32 años, rango: 2 – 82 años). La distribución etaria por edad se expone en la *Figura 1.*

Figura 1.- **Edad de los pacientes evaluados**



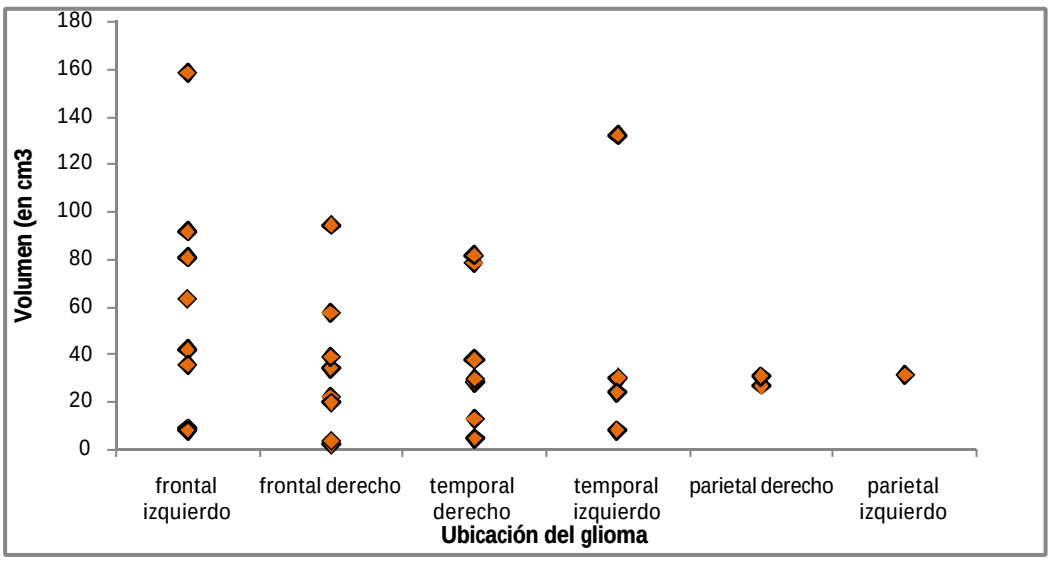
La mayoría de los tumores fueron de ubicación supratentorial (39/40 casos), de distribución similar entre ambos sexo. Casi la mitad de los tumores estudiados se asentaron en el área frontal del cerebro (25% en el lado izquierdo y 20% en el lado derecho)*(Tabla 1).*

Tabla 1.- **Ubicación de los tumores evaluados**

UBICACIÓN DEL TUMOR	n (%)
Supratentoriales	
Frontal izquierdo	10 (25%)
Frontal derecho	8 (20%)
Temporal derecho	7 (17.5%)
Temporal izquierdo	4 (10%)
Parietal derecho	2 (5%)
Parietal izquierdo	1 (2.5%)
Insula derecha	3 ()7.5%
Insula izquierda	2 (5%)
Occipital izquierda	1 (2.5%)
Pareto-occipital	1 (2.5%)
Infratentoriales	
Hemisf.cerebeloso izquierdo	1 (2.5%)
TOTAL	**40 (100%)**

La *Figura 2* muestra el tamaño tumoral en cada una de las localizaciones. Se observó que los tumores fronto-temporales fueron además de los más frecuentes, los de mayor tamaño.

Figura 2.- **Localización y tamaño de los gliomas estudiados**



El volumen tumoral prequirúrgico promedio fue de 44.26 cm^3, con un rango que osciló entre 2.6 y 158.76 cm^3. El volumen tumoral postquirúrgico promedio fue de 0.28 cm^3, con un rango que osciló entre 0 y 4.75 cm^3. La magnitud de resección de estos gliomas bajo RMNi osciló entre el 87.9% y el 100% del tamaño tumoral original. La *Figura 2* muestra el porcentaje de resección tumoral, donde el 77.5% de los tumores pudieron ser resecados en su totalidad con este método quirúrgico.

La *Tabla 2* muestra la magnitud de los gliomas antes de la cirugía y magnitud de resección respecto del tamaño original del tumor. Se observó una tendencia a una resección completa a medida que el tamaño tumoral aumenta

Figura 2.- **Resección tumoral de gliomas bajo RMNi**

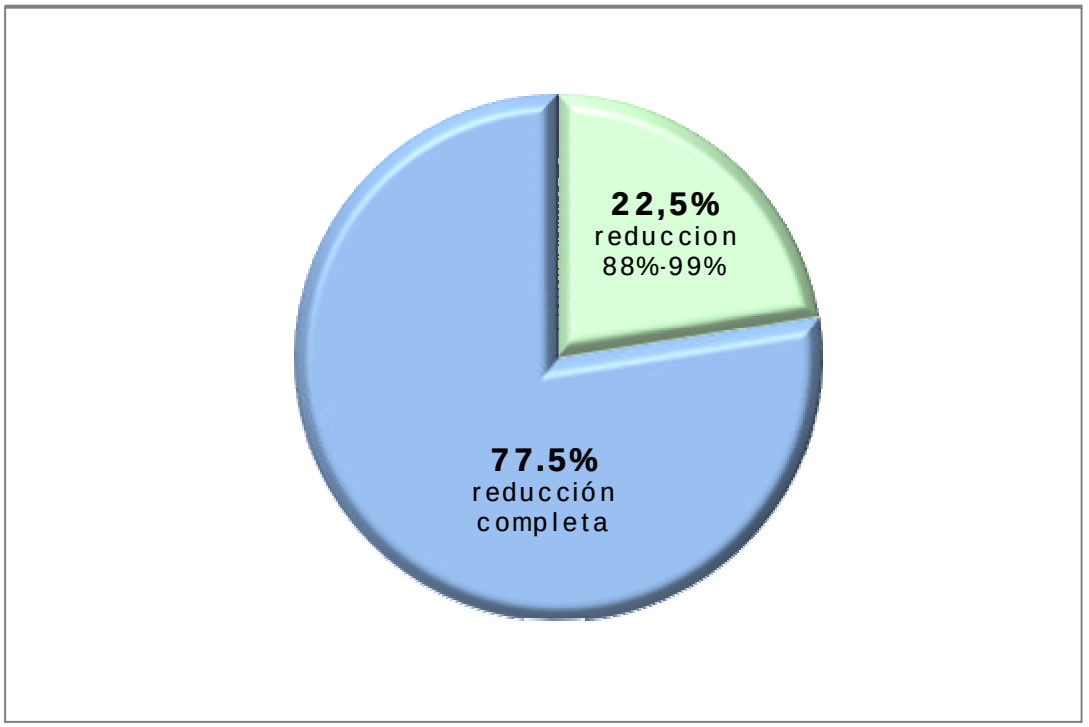


Tabla 2.-**Reducción del tamaño tumoral acorde al volumen prequirúrgico**

Tamaño del tumor antes de la cirugía	n	Porcentaje de resección del tumor bajo RMNi	
		88-99%	100%
=10 cm^3	7	-	7
11-20 cm^3	4	2	2
21-30 cm^3	5	2	3
31-40 cm^3	9	1	8
41-50 cm^3	2	1	1
51-60 cm^3	1	-	1
61-70 cm^3	2	2	-
71-80 cm^3	3	-	3
81-90 cm^3	2	-	2
91-100 cm^3	3	1	2
> 100 cm^3	2	-	2
TOTAL	40	9	31

DISCUSION

En nuestra experiencia la mediana de edad de los pacientes operados fue de 32 años en los hombres (rango 2 - 82 años) y de 34 años en las mujeres (rango 2 - 73 años). Estos valores sugieren que los gliomas evaluados se diagnosticaron a edades significativamente más jóvenes que los que se diagnostican, por ejemplo, en Estados Unidos, cuyo promedio de edad al diagnóstico oscila entre los 43 y 64 años[2].

Se observó que la mayor incidencia de gliomas se manifestó en el género masculino; ratificado por varios autores[10,34,35].

Respecto de la localización anatómica tumoral, en nuestra experiencia fueron más frecuentes los tumores supratentoriales (en pacientes que promediaron los 37-38 años). Estos resultados ratifican lo expresado en la literatura que refiere que los tumores de la fosa posterior y de áreas paraselares son más frecuentes en la infancia y adultos jóvenes, mientras que en el adulto predominan los tumores supratentoriales[8,9].

Ante la naturaleza infiltrativa de los gliomas multiformes y los astrocitomas anaplásicos, no debe extrañar que la exéresis quirúrgica de la lesión tumoral no resulte en la erradicación de la enfermedad con los métodos convencionales de cirugía; inexorablemente se presenta la recidiva local del tumor, con posterior progresión (tanto clínica como en grado de malignidad histológica) y al final la muerte del paciente.Todos los neurocirujanos aceptan que el cerebro modifica su anatomía y disposición intracraneana durante la cirugía[16]. La posibilidad de obtener imágenes de RMNi enun ámbito quirúrgico, permite que las lesiones a tratarpuedan ser identificadas y localizadas con absoluta precisión y que el neurocirujano tenga a través de lasmismas, información anatómica del momento quirúrgicoen tiempo real

para evaluar la magnitud y extensión de la resección el tumor[36].En este estudio, el 77.5% de los tumores pudieron ser resecados en su totalidad utilizando imágenes de RMNi. La resección completa ha demostrado tener importancia pronóstica independiente estadísticamente significativa, tal como lo sugieren los trabajos de la RTOG/ECOG[37-39].

CONCLUSIONES

- Las extirpaciones quirúrgicas de gliomas cerebrales utilizando métodos convencionales, en la mayoría de los casos no son completas.
- La persistencia de tejido tumoral implica un agravamiento en la estadificación del glioma y en consecuencia, un compromiso significativo de la sobrevida del paciente.
- Está comprobado que la resección completa es un factor independiente que influye significativamente en la sobrevida del paciente.
- El uso de imágenes intraoperatorias de RMN, con el paciente anestesiado dentro del quirófano, permite determinar si la extirpación del tumor ha sido completa o si se debe ampliar el área de resección.
- En este estudio, comparando las imágenes de RMN pre y postquirúrgicas, en casi el 80% de 40 cirugías de gliomas guiadas por RMNi se comprobaron resecciones completas del tumor.

Es muy fácil comprender la utilidad de la RMNi en la cirugía de los Gliomas Cerebrales y sin embargo resulta difícil entender como ha tardado tanto tiempo en ponerse en marcha en el mundo. Obviamente esto se debe a diferentes causas pero las principales giran en torno a que son muy difíciles de solventar (quirófanos dentro de una jaula de Faraday, un resonador de uso exclusivo para este tipo de cirugías, instrumental y material no metálicos, entrenamiento del personal, etc). Sólo un esfuerzo considerable en investigación, inversión, y desarrollo permite hoy en día poder utilizar esta herramienta en el tratamiento de diferentes pacientes con patología cerebral.

La posibilidad de obtener imágenes de RMNi en tiempo casi real, ha llegado para quedarse definitivamente en la Neurocirugía moderna iniciando probablemente una nueva era.

Posiblemente veremos en los próximos años el perfeccionamiento y la superación vertiginosa de esta nueva herramienta del neurocirujano, que es hoy la RMNi. Seguramente se combinarán imágenes intraoperatorias con monitoreos neurofisiológicos, se perfeccionará la neurocirugía con el paciente despierto en pro de disminuir el riesgo de lesionar áreas funcionalmente importantes y mejorarán también los sistemas de resonancia magnética aplicables al ámbito quirúrgico.

Esta tecnología y metodología, al igual que el microscopio quirúrgico en décadas pasadas y el neuro-navegador en la actualidad, serán en un futuro cercano, parte del equipamiento de rutina en todo quirófano donde se realice una Neurocirugía.

BIBLIOGRAFIA

1.- Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma.*ContempNeurol Ser*; 10: 1-286, 1972.

2.-Central Brain Tumor Registry of the United States. Disponible en: http://www.CBTRUS.org(Consultado el 29/05/2012)

3.-Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MSl. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol***4(4)**: 278–99, 2002.

4.- De la Fuente BP, Dalmau J, Rosenfeld M. Actualización del tratamiento de los gliomas. *Neurología* 22(3): 159-69, 2007.

5.- Chang HJ, Burke A, Glass RM. Gliomas. JAMA Patient page.Disponible en: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=185510 (Consultado el 30/05/2012).

6.-Franco-Hernández C, Martínez-Glez V, Rey JA. Biología molecular de los glioblastomas. *Neurocirugía (Astur)* 18(5): 373-82, 2007.

7.- Reyes Botero JA. Gliomas del adulto: acercamiento al diagnóstico y tratamiento.*ActaNeurolColomb* 25:34-41, 2008.

8.-Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system.*ActaNeuropathol*114(2):97-1109, 2007.

9.-Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY. Primary brain tumours in adults.*Lancet* 361(9354): 323-31, 2003.

10.-Norden AD, Wen PY. Glioma therapy in adults.*Neurologist*12(6):279-92, 2006.

11.-Lufkin R, Teresi L, Chiu L, Hanafee W. A technique for MR-guided needle placement.*Am JRoentgenol151(1)*: *193*-6, 1988.

12.-Kikinis R, Gleason PL, Moriarty TM, Moore MR, Alexander E 3rd, Stieg PE, Matsumae M, Lorensen WE, Cline HE, Black PM, Jolesz FA. Computer-assisted interactive three-dimensional planning for neurosurgical procedures.*Neurosurgery* 38(4): 640-9; discussion 649-51, 1996.

13.-Riederer SJ, Tasciyan T, Farzaneh F, Lee JN, Wright RC, Herfkens RJ. MR fluoroscopy: technical feasibility. *MagnReson Med* 8(1):1–15, 1988.

14.-Chenevert TL, Pipe JG. Dynamic 3D imaging at high temporal resolution via reduced k-space sampling. En: *SMRM Conference Abstracts 1993,* p.1262.

15.-Nimsky C, Ganslandt O, Cerny S, Hastreiter P, Greiner G, Fahlbusch R. Quantification of, visualization of, and compensation for brain shift using intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 47(5):1070-9; discussion 1079-80, 2000.

16.-Rubino GJ, Farahani K, McGill D, Van De Wiele B, Villablanca JP, Wang-Mathieson A. Magnetic resonance imaging-guided : the next step in neuronavegation. *Neurosurgery*46(3): 643-53; discussion 653-4, 2000.

17.-Nabavi A, Black PM, Gering DT, Westin CF, Mehta V, Pergolizzi RS Jr, Ferrant M, Warfield SK, Hata N, Schwartz RB, Wells WM 3rd, Kikinis R, Jolesz FA. *Serial intraoperative magnetic resonance imaging* of *brain shift*.*Neurosurgery 48*(*4*): *787–97*; discussion 797-8*, 2001.*

18.- Quigley MR, Flores N, Maroon JC, Sargent B, Lang S, Elrifai A. Value of surgical intervention in the treatment of glioma*StereotactFunctNeurosurg*65(1-4):171-5, 1995.

19.-Kiwit JC, Floeth FW, Bock WJ. Survival in malignant glioma: analysis of prognostic factors with special regard to cytoreductive surgery. *Zentrabl Neurochir* 57(2): 76-88, 1996.

20.-Rueda E, Sierra M, Infante J, Berciano J, Vázquez-Barquero A, Ciordia R, Martino J. Controversial aspects in WHO grade II gliomas management: review of recent literature**.** *Rev Neurol*53(12): 747-57, 2011.

21.-Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Berger MS. Volume ofresidual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorialglioblastomasmultiforme who are undergoing chemotherapy. *J Neurosurg* 10041):41-46, 2004.

22.-Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, Lillehei KO, Bernstein M, Brem H, Sloan A, Berger MS, Chang S; Glioma Outcomes Investigators. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg*99(3):467-73, 2003.

23.-Yasargil MG.*Microneurosurgery in 4 Volumes.* New York: Thieme Medical Publishers,Inc. IV A, Preface pp:6. 1994.

24.-Black P. Management of malignant glioma: Role of surgery in relation to multimodality therapy. *J. Neurovirol* 4(2): 227-36, 1998.

25.-Nitta T, Sato K. Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer* 75(11): 2727-31, 1995.

26.-Kaibara T, Saunders JK, Sutherland GR. Advances in mobile intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 47(1): 131-7; discussion 137-8, 2000.

27.- MacDonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma.*J Clin Oncol* 8(7): 1277-80, 1990.

28.-Moriarty TM, Kikinis R, Jolesz FA, Black PM, Alexander E 3rd. Magnetic resonance imaging therapy: Intraoperative MR imaging. *NeurosurgClin N Am* 7(2):323-331, 1996

29.-Black PM, Moriarty T, Alexander E 3rd, Stieg P, Woodard EJ, Gleason PL, Martin CH, Kikinis R, Schwartz RB, Jolesz FA. Development and implementation of intraoperative magnetic resonance imaging and its neurosurgical applications.*Neurosurgery* 41(4):831-845; discussion 842-5, 1997.

30.-Black PM, Alexander E 3rd, Martin C, Moriarty T, Nabavi A, Wong TZ, Schwartz RB, Jolesz F. Craniotomy for tumor treatment in an intraoperative magnetic resonance imaging unit. *Neurosurgery* 45(3):423-431, discussion 431-3, 1999.

31.- Bradley WG. Achieving gross total resection of brain tumors: intraoperative MR imagin can make a big difference. AJNR *Am J Neuroradiol*232: 348/49, 2002.

32.-Schneider JP, Schulz T, Dietrich J, Lieberenz S, Trantakis C, Seifert V, Kellermann S, Schober R, Schaffranietz L, Laufer M, Kahn T. Gross-total surgery of supratentorial low-grade gliomas under intraoperative MR guidance. *Am J. Neuroradiol* 22(1): 89-98, 2001.

33.-Gebel JM, Sila CA, Sloan MA, Granger CB, Weisenberger JP, Green CL, Topol EJ, Mahaffey KW.Comparison of the ABC/2 estimation technique to computer-assisted volumetric analysis of intraparenchymal and subdural hematomas complicating the GUSTO-1 trial.*Stroke* 29(9): 1799-801, 1998.

34.- Molina F, Prujá E, Vera R, Marcos M, Tejedor M, Albistur JJ. Factores pronósticos en los tumores cerebrales. *Anales Sis San Navarra* 24 (Supl.1): 63-72, 2001.

35.-Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD and Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *NatClin Pract Neur* 2(9): 494-503. 2006.

36.- Herrera RR, Ledesma JL, Pomata H, Lambre J, Rojas H, Houssay A, Uez Pata MA, Lubieniecki F, Diez B. El desarrollo e implementación de la resonancia magnética intraoperatoria en neurocirugía (REMAIN) y su aplicación en 83 intervenciones en la argentina. *Rev ArgentNeuroc* 21: 148, 2007.

37.-Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas.A cooperative clinical trial.*J Neurosurg* 49(3): 333-343, 1978.

38.-Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Eng J Med* 303(23): 1323-1329, 1980.

39.-Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Pérez-Tamayo R, Kramer S y cols. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas.*Cancer* 52(6): 997-1007, 1983.

ANEXOS

ANEXO 1

Modelo de consentimiento informado

Acepto voluntariamente que mis datos clínicos sean consultados y estudiados para el respectivo trabajo final de carrera "*Importancia de la Resonancia magnética intraoperatoria en la extirpación de losgliomas cerebrales*" del alumno de la carrera de Medicina de la U.A.I., Herrera Juan Martín con DNI 33.161.592 conservando el anonimato de mis datos personales.Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto.

Nombre y Apellido:

Firma:

Fecha:

Yo, Juan Martín Herrera, DNI 33.161.592, me comprometo a respetar la **Ley 26.529** de Derechos del Paciente y conservando el anonimato de los pacientes.

Firma:

Fecha:

ANEXO 2

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA
Facultad de Medicina
Carrera de Medicina

Rosario, 08/11/2011

Servicio de Neurocirugía REMAIN (Resonancia magnética intraoperatoria en Neurocirugía)
Director médico y jefe del servicio
Dr.Roberto R. Herrera

De mi mayor consideración:

Por intermedio de la presente, solicito su autorización para asistir al Servicio de Neurocirugía REMAIN de la Clínica Adventista Belgrano ubicada en calle Estomba 1710 en la ciudad de Buenos Aires, en carácter de poder llevar a cabo mi Tesis final de Grado bajo la supervisión del Dr.Conrado Valvo, Profesor Doctor de la Cátedra de Anatomía humana quien será mi Tutor en este Trabajo de investigación.

Este trabajo consistirá en evaluar: "Importancia de la Resonancia magnética intraoperatoria en la extirpación de los gliomas cerebrales".

_____
Sr. Juan Martin Herrera
DNI: 33.161.592

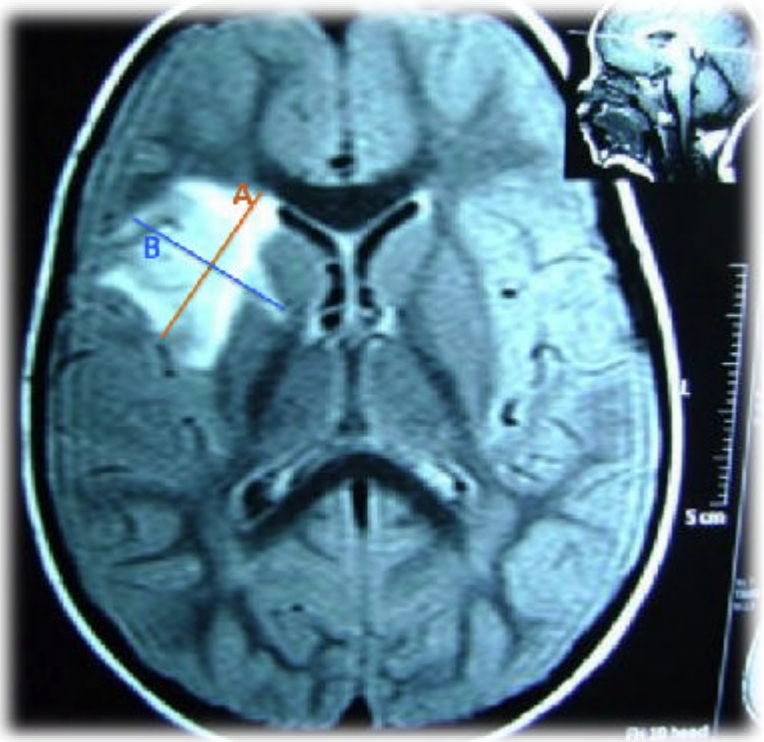
Acuse de recibo por el Comité

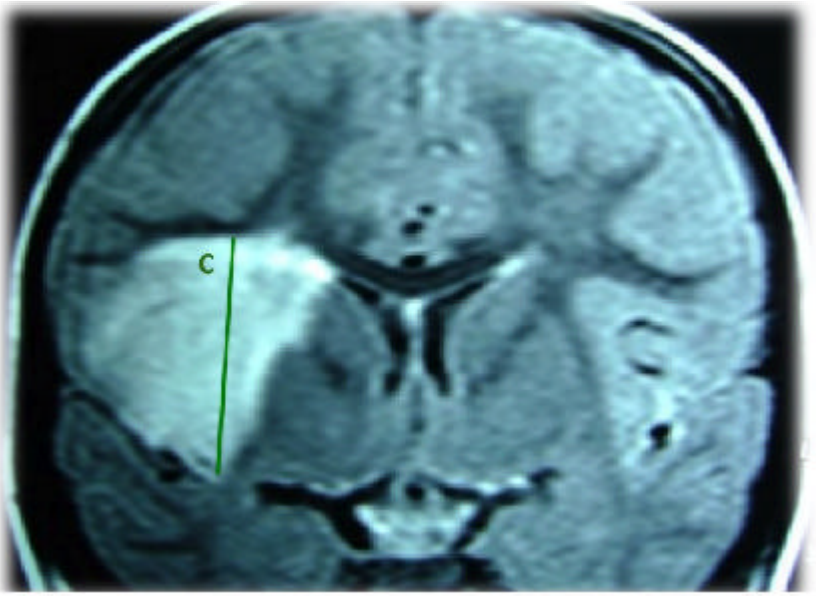
_____	_____	_____
Firma	Aclaración	Fecha

ANEXO 3

EJEMPLO DE UN CASO

a) *Imágenes de RMN preoperatorios.*

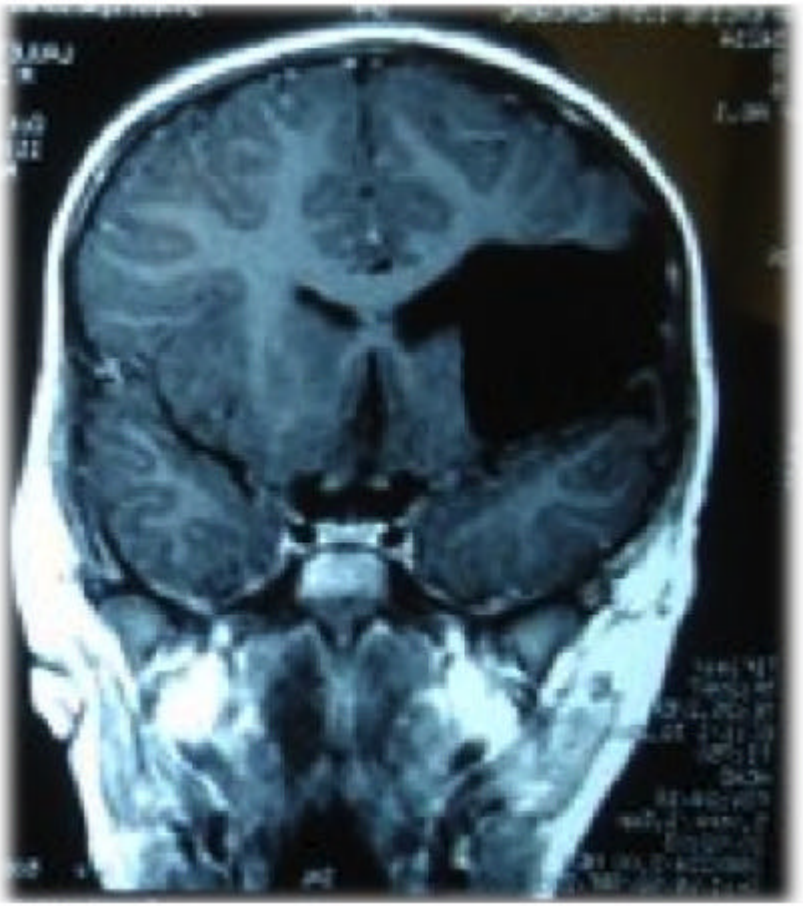


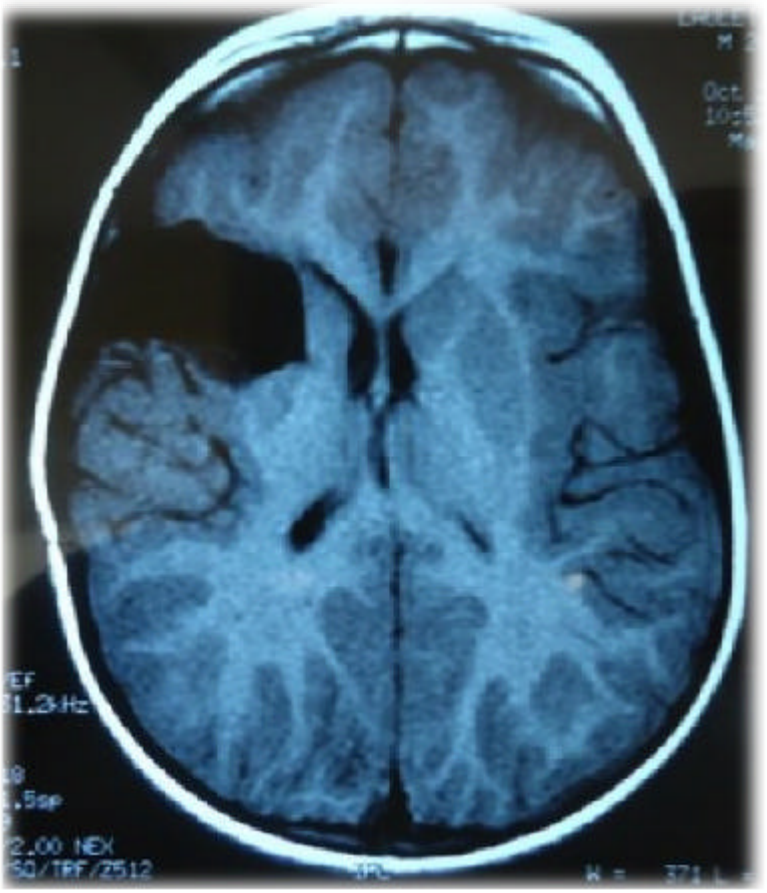


b) *Imagen intraoperatoria de control*.

Cuando el neurocirujano piensa que ya extirpó todo el tumor se realiza una resonancia magnética, dentro del quirófano, que revela remanentes de tumor (flecha), por lo que se continúa su resección. Este procedimiento se repite todas las veces que el cirujano considere necesarias, a lo largo de la cirugía.

c) *Imágenes postoperatorias.*




2.00 NEX