

# Cirugía radio-fluoro guiada en los gliomas de alto grado

## Radio-fluoro guided surgery in high grade gliomas

Orestes López Piloto<sup>1</sup>, Silvia Salva Camaño<sup>1</sup>, Justo González González<sup>2</sup>, Tania Margarita Cruz Hernández<sup>1</sup>, Eduardo Martínez Suarez<sup>2</sup>, Omar López Arbolay<sup>2</sup>, Ernesto Ardisana Santana<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Especialista de 2<sup>do</sup> Grado en Neurocirugía. Profesor Auxiliar.

<sup>2</sup> Especialista de 2<sup>do</sup> Grado en Neurocirugía. Profesor Titular.

<sup>3</sup> Residente 3er Año de Neurocirugía.

Hospital Clínico-Quirúrgico. Hermanos Ameijeira, La Habana, Cuba.

*Rev. Chil. Neurocirugía 41: 174-179, 2015*

### Resumen

El MIBI (99mTc MIBI, methoxyisobutylisonitrile, MIBI, o sestamibi): Tiene una amplia disponibilidad al rico flujo de fotones, que mejora la detección de captación patológica por la gamma sonda, estas propiedades físicas hacen de este radiotrazador el de elección para la cirugía radioguiada. La Fluoresceína Sódica es una sustancia colorante orgánica hidrosoluble utilizada en el examen de los vasos sanguíneos del ojo. Se realiza el reporte de cinco casos diagnosticados con tumor cerebral de alto grado de malignidad, con el objetivo de demostrar que con el uso de la Cirugía Radio-Fluoro-Guiada (CRFG) se puede lograr resecciones tumorales completa sin que se añada mayor déficit, cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión. La técnica de CRFG demuestro su utilidad en la resección tumoral total disminuyendo la cantidad de residuo tumoral, sin aumentar la complejidad de la cirugía ni los tiempos quirúrgicos. En nuestro estudio no se evidencio efectos adversos por la administración del radiofármaco y la fluoresceína.

**Palabras clave:** Gamma sonda, Cirugía Radio-Fluoro-Guiada, radiotrazador.

### Abstract

The MIBI (99mTc MIBI, methoxyisobutylisonitrile, MIBI, or sestamibi): is a wide readiness to the rich flow of photons, which improves the detection of pathological uptake with gamma probe, these physical properties make of this radiotracer the election to radioguided surgery. The sodium fluorescein is a water-soluble organic coloring substance used in the exam of the sanguine glasses of the eye. We carried out the report of five cases diagnosed with brain tumor of high grade of malignancy, with the objective to demonstrated that use of Radio-Fluro-guided Surgery (RFGS) we can achieve gross total resections without bigger deficit, completing the inclusion and exclusion criteria. The technique of RFGS demonstrated utility in the gross total resection, diminishing the residual tumor, without increasing surgery complexity and surgical times. In our study doesn't evidence of adverse effects for the administration of the radiopharmaceuticals and fluorescein.

**Key words:** Gamma probe, Radio-Fluro-Guided surgery, radiotracer.

### Introducción

En 1896 Becquerel descubre los radioisótopos naturales y De Hevesy inventa el principio del "trazador" a través de sus trabajos con plomo radiactivo.

La cirugía radioguiada (CRG) se desarrolla hace más menos 60 años atrás, en la actualidad es utilizadas por los cirujanos para evaluar el grado de resección tumoral y minimizar la cantidad de tejido sano ha remover<sup>1</sup>.

El MIBI (99mTc MIBI, methoxyisobutylisonitrile, MIBI, o sestamibi) tiene una amplia disponibilidad al rico flujo de fotones, lo cual mejora la detección de la captación patológica por la gamma sonda, estas propiedades físicas hacen

de este radiotrazador el de elección para la cirugía radioguiada, en comparación con otros como el thallium-201<sup>2</sup>. La captación del radiotrazador por la célula neoplásica depende de diversos factores tales como el flujo regional de sangre, los potenciales de membrana plasmática y mitocondrial, la angiogénesis, y el metabolismo tisular, aproximadamente el 90% de la actividad del trazador se concentra en la mitocondria. Sin embargo, la captación fisiológica de MIBI por los plexos coroideos es una desventaja en la evaluación de lesiones localizadas profundamente en las regiones paraventriculares<sup>3</sup>.

La relación lesión/fondo con este trazador es alta en los tumores y, en principio, adecuada para los fines de la técnica. Además, el tejido cicatricial no presenta captación activa, por lo que es muy útil para distinguirlo del tejido tumoral durante el acto quirúrgico<sup>4-11</sup>.

Los Tumores cerebrales de alto grado tienen una absorción de TC-99 m con MIBI aumentada en comparación con la de los tumores de bajo grado. La absorción de Tc-99m MIBI está relacionada con el porcentaje de células en fase S y el nivel de aneuploidía del tumor cerebral<sup>6</sup>.

El impacto de CRG en el tratamiento actualizado de los pacientes con cáncer esta ofertando de un arma esencial

en tiempo real para los cirujanos en cuanto a la extensión y localización de la lesión, así como en la determinación de los márgenes quirúrgicos. La técnica se basa en el uso de un radiotrazador preferentemente captado por el tumor para marcar el tejido cancerígeno del tejido normal, este radiofármaco se debe administrar junto antes de la cirugía<sup>11</sup>.

Con el paso de los años, se han venido buscando técnicas coadyuvantes, de imágenes pre y transoperatorio que hagan posible realizar una resección tumoral total o lo más total posible de estas lesiones tumorales infiltrativas, teniendo como ejemplo; la Neuronavegación, Resonancia Magnética transoperatoria, ultrasonido transoperatorio, estimulación cortical y por último el uso del colorante Ácido 5-Amino Levulínico (5-ALA) y la Fluoresceína Sódica (FS), estos últimos ha demostrado un aumento del rango de resección completa y 6 meses de sobrevida<sup>14</sup>.

En 1948 Moore y Peyton describieron el uso de la FS para la localización de los tumores cerebrales, que posteriormente fue abandonada su uso debido a reacciones adversas propias de las sustancias<sup>13</sup>.

La FS es una sustancia colorante orgánica hidrosoluble utilizada en el examen de los vasos sanguíneos del ojo. Fue

descubierta por el profesor Johann Friedrich Wilhelm Adolf von Baeyer, premio Nobel de Química en 1905<sup>14</sup>.

Los tumores primarios del sistema nervioso central representan la tercera causa de mortalidad por cáncer<sup>16</sup>. Los tumores más frecuentes son los de origen glial, estos tumores corresponden aproximadamente al 1% de los tumores malignos en los adultos 1). Más de la mitad de estos tumores son gliomas de alto grado que son extremadamente agresivos y la mayoría de los pacientes invariablemente tienen recurrencia tumoral.

Los pacientes con Glioblastoma tienen tasas de supervivencia media de 12,2 a 18,2 meses, mientras que aquellos con Astrocitoma Anaplásicos pueden esperar una supervivencia de 41 meses, aunque la mayoría eventualmente muere de su enfermedad<sup>15,16,17</sup>.

Se ha realizado múltiples estudios en los cuales se demuestra la relación directa que existe entre la extensión de la resección tumoral y el pronóstico clínico a mediano y largo plazo<sup>18-22</sup>. Actualmente es ampliamente aceptado que no se puede localizar áreas funcionales cerebrales, especialmente centro del lenguaje, únicamente basándose en referencias anatómicas. Además una resección máxima con riesgos mínimos requiere algún tipo localización

**Tabla 1.**  
**Relación General de los casos de CRFG**

n	Diagnóstico	Edad	Karnofsky	Grado de localización funcional <sup>1</sup>	Resección %	Estado <sup>2</sup>	Coloración <sup>3</sup>	Terapia adyuvante <sup>4</sup>
1	Glioblastoma Multifocal	48	100	II	90	EP	FF	R, PCV, N
2	Oligoastrocitoma grado III	55	100	III	100	SLP	FE	R, N
3	Glioblastoma Multiforme	70	100	III	100	SLP	FF	R, PCV, N
4	Astrocitoma Anaplásico III	65	100	I	100	SLP	FF	R, N
5	Glioblastoma Multiforme	25	100	II	100	SLP	FF	R, PCV, N

<sup>1</sup> Grado de localización funcional según Sawaya: I Área no-elocuente; II Cercana a la elocuencia; III elocuente.

<sup>2</sup> Estado al último seguimiento: FE fallecido por la enfermedad; FO Fallecido por otra causa; EP Enfermedad en progresión; SLP sobrevida libre de progresión.

<sup>3</sup> Grado de coloración: Fluorescencia Fuerte (FF) amarillo intenso; Fluorescencia Escasa (FE) amarillo claro; No Fluorescencia.

<sup>4</sup> Terapia Adyuvante: R Radioterapia; PCV Procarbacin Cisplatino, Vincristina; T Temozolamida; N Nimotuzumab.

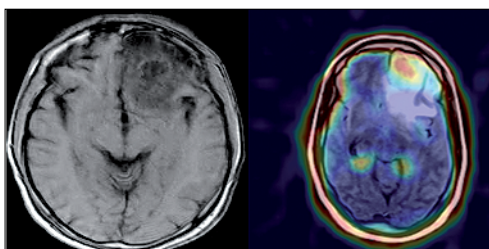


Figura 1. IRM cráneo simple ponderado T1 y SPECT cerebral (MIBI). Pre-operatorio.

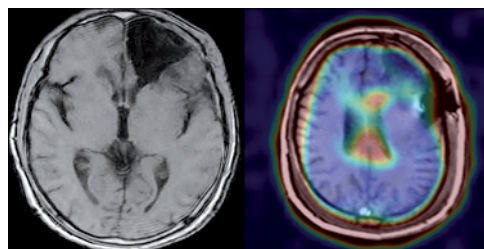


Figura 2. IRM de cráneo ponderado T1 y SPECT cerebral con MIBI. Post-operatorio.

funcional individual extra o intraoperatorio. La resección radical de los gliomas conlleva el riesgo de lesionar las áreas funcionales elocuentes debido a la naturaleza infiltrativa de las lesiones. El principal papel de la cirugía es extirpar el tumor así como sus límites macroscópicos lo más completamente posible. Aunque se ha podido demostrar la presencia de células tumorales centímetros más allá del presunto margen imagenológico de ahí la importancia con los estudios funcionales (MR espectroscopia, PET, SPECT) en el planeamiento y guía quirúrgica.

Con una reducción significativa del efecto de masa del tumor el paciente puede tolerar mejor la radioterapia y experimentar menores efectos colaterales. Se han hecho múltiples intentos para distinguir intraoperatoriamente los tumores del tejido cerebral normal: Uso de fotosensibilizadores tisulares (chloro-aluminum phthalocyanine Tetrasulphonate), inyección de tintes que cruzan la Barrera Hematoencefálica, cirugía guiada por fluorescencia (Acido 5-aminolevulinico), biopsias seriadas por congelación para descubrir el margen, guía doppler y IRM intraoperatoria. La mayoría de estas técnicas carecen de la combinación de facilidad de uso, costo efectividad<sup>6</sup>.

La neurocirugía radioguiada es una técnica derivada de la medicina nuclear usada para la identificación intraoperatoria detectando la emisión por los tumores cerebrales radio marcados con la administración sistémica de un radioisótopo, esto se puede realizar con una gama sonda o una gama cámara portátil. Fue introducida en 1985 por Martín en un intento por facilitar la detección tumoral transoperatoria y su remoción completa<sup>2</sup>.

Esta técnica ya se ha usado con éxito en tumores primarios de mama, próstata, testículo, gastrointestinales, tiroides,

paratiroides, melanoma y cerebral, así como en la identificación de ganglios centinela y metástasis<sup>10</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es demostrar que con el uso de la Cirugía

Radio-Fluro-Guiada (CRFG) se puede lograr resecciones completa de la lesión tumoral sin que se añada mayor déficit, tanto motor como funcional del que ya existiera antes de la cirugía.

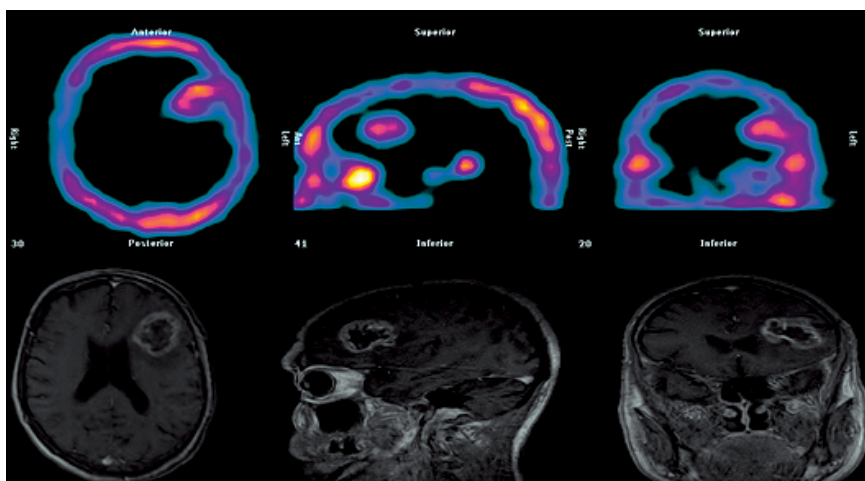


Figura 3. SPECT cerebral con MIBI e IRM T1. (Estudios Pre-operatorios).

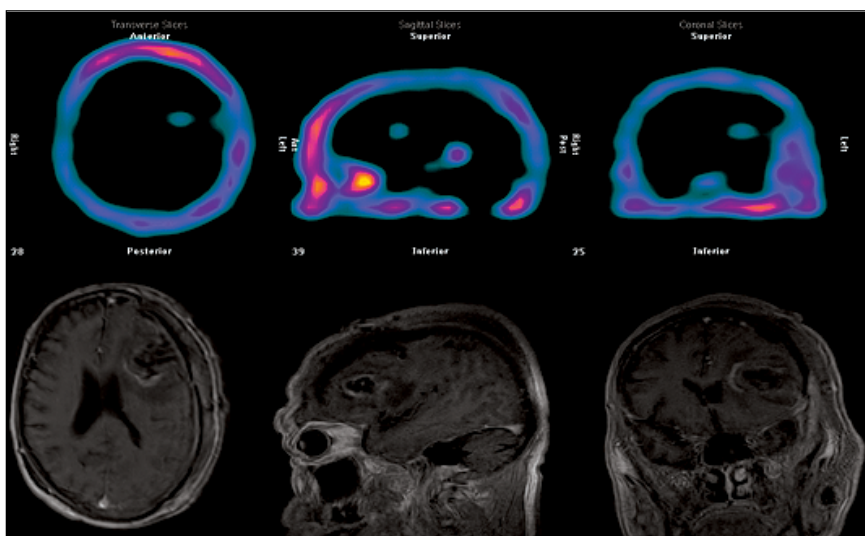


Figura 4. SPECT cerebral con MIBI e IRM T1. (Estudios Post-operatorios).

## Método

Se realiza el reporte de cinco casos diagnosticados con tumor cerebral de alto grado de malignidad, utilizando para este fin los estudios de Imagen por Resonancia Magnética simple y contrastada (IRM), así como Tomografía con Emisión de Fotón Simple (SPECT) cerebral con MIBI, confirmándose la presencia de captación coincidente con la lesión descrita en la IRM contrastada.

Se consideró candidatos a CRFG quienes cumplieron con los criterios de inclusión definidos.

## Criterios de Inclusión

1. Tumores astrocíticos de alto grado de malignidad, Astrocitomas Anaplásicos (grado III) o Glioblastomas Multifocales (grado IV), sin cirugía previa.
2. Pacientes con edad  $\geq 18$  años hasta 70 años.
3. Expectativa de vida  $\geq 12$  semanas.
4. Índice de Karnofsky  $\geq 70$ .
5. Parámetros de laboratorio dentro de los límites normales definidos como:
  - a) Hematopoyéticos: Hemoglobina  $\geq 9$  g/L, Leucocitos Totales  $\geq 4 \times 10^9$  células/L, Plaquetas  $\geq 100 \times 10^9$ /L.
  - b) Hepáticos: Funcionamiento hepático dentro de límites normales y sin afecciones hepática demostrada por TGP, TGO o Fosfatasa alcalina.
  - c) Función renal: Creatinina Sérica 132 mmol/L.
6. Pacientes que expresen voluntariedad escrita de entrar en el estudio con su firma del documento de consentimiento informado.
7. Tumor localizado en áreas accesible a la resección quirúrgica.

## Criterios de Exclusión

1. Pacientes en estado de embarazo o en lactancia.
2. Pacientes que al momento de la inclusión presenten alguna enfermedad crónica asociada en fase de descompensación (Ej. cardiopatía, diabetes, hipertensión arterial).
3. Pacientes que presenten antecedentes de Asma Bronquial.
4. Estados febriles.
5. Procesos sépticos severos.

6. Estados alérgicos agudos o de gravedad.
7. Historia de tumor maligno activo en otro sitio.
8. Localizaciones especiales tales como:
  1. Lesiones tumorales bilaterales.
  2. Invasión del Cuerpo Caloso.
  3. Ganglios Basales.
  4. Tallo Cerebral.

## Protocolo de actuación. CRFG

SPECT Cerebral con 20 mCi de MIBI, confirmándose la presencia de captación coincidente (única) con la lesión descrita en la RM o TAC contrastado, presentando una alta relación lesión/fondo ( $> 2$ ). (Figuras 1 y 3)

En cada paciente posterior al SPECT se programó el respectivo procedimiento quirúrgico. Dos horas antes de la intervención se administró 10 mCi de Tc99 MIBI por vía endovenosa, se exploró el lecho quirúrgico con la sonda detectora.

## Proceder

El principal sitio de concentración del MIBI es corazón e hígado, después de la anestesia, se implementó el uso de chaleco plomado sobre el paciente para disminuir radiación al personal médico.

Se realiza inyección intravenosa de 14 mCi de Tc99m-MIBI dos horas antes de la intervención quirúrgica. Durante la inducción anestésica se realiza test de fluoresceína aplicando por vía intradérmica 200 mg de FS, se espera 15 minutos, sino existe reacción alérgica, podemos pasar al siguiente paso. Una vez completada la craneotomía se procede a la administración de sustancia fluorescente, luego con el uso de la gammasonda dirigimos el abordaje intracerebral, dirigida primeramente al tejido cerebral normal (fondo), se toma como patrón de referencia, luego se dirige hacia la tumoración (lesión), se anota la diferencia. Debido al uso del colorante este se verá teñido de color amarillo ligero, moderado o intenso en dependencia del grado de disrupción de la barrera hematoencefálica. Una vez concluida la resección macroscópica de la lesión guiada por fluorescencia, se redirige la sonda detectora hacia el lecho tumoral, si se encuentra actividad tumoral (lesión) de intensidad superior a la del fondo (2:1) y aún exis-

tiese coloración amarilla, se procede a la resección total.

A continuación se comprueba la disminución del contaje regional, hasta igualarse con la del parénquima cerebral normal en la gammacámara.

En las primeras 72 horas de operado se realiza IRM de cráneo y SPECT cerebral, donde se confirma el grado de resección tumoral. (Figuras 2 y 4).

## Discusión

La CRG con el uso de Tc99m-MIBI, no es una práctica habitual en neurocirugía, en nuestro estudio el uso concomitante de FS, hizo que el proceder tuviera una mayor eficacia en el grado de resección tumoral.

La primera descripción de CRG con el uso de 99mTc-MIBI la realizó Vilela Filho en 2002, para la resección de una metástasis cerebral en lóbulo parietal derecho, asistida con gammasonda<sup>7</sup>, dos años después Kojima y col reportan el uso del mismo radiotrazador en 13 pacientes con astrocitomas primarios o recurrentes<sup>14</sup> en 2007, Bhanot et al reportaron el uso de 99mTc-MIBI, en una dosis de 10 mCi (370MBq), para la resección radio asistida con sonda en 13 pacientes con gliomas supratentoriales<sup>10</sup>.

Existen reportes de otros radiotrazadores como 111In-(DTPA)-D-Phe1 pentetreótido y el 201Tl en CRG el primero en meningioma en placa y el segundo en un reporte de caso en la resección de un Astrocitoma de la región temporo-parietal derecha<sup>5,9</sup>.

En la gran mayoría de casos descritos por los diferentes grupos se realizó una resección completa con la ayuda de la gammasonda, sin efectos adversos ni complicación postquirúrgica. En los pocos casos de residuo tumoral confirmados por SPECT postoperatorio, explican los autores, el cirujano prefirió dejar remanente tumoral a pesar que la sonda así lo indicaba, debido a la localización en áreas elocuentes y poca experiencia de la técnica lo cual los hizo dudar en continuar la cirugía<sup>7,10</sup>.

La exposición a la radiación de miembros del personal quirúrgico con 99mTc-MIBI ha sido investigada previamente<sup>8</sup>. La dosis de cuerpo entero media equivalente por caso fue 27,9 25,8 y 14,9  $\mu$ Sv, respectivamente, para el cirujano, enfermera y anestesiólogo<sup>9</sup>. *The United States Nuclear Regulatory Commission*

(USNRC) ha fijado el límite de exposición ocupacional anual para adultos como dosis total efectiva equivalente en 50,000  $\mu\text{Sv}$  y *The International Commission on Radiological Protection (ICRP)* ha fijado el límite de exposición ocupacional anual para adultos como dosis total efectiva 20,000  $\mu\text{Sv}$  por año. El uso de la fluoresceína sódica aumenta significativamente el grado de resección tumoral, Ricardo et al, encontró zonas de vaga coloración que corresponde con áreas infiltradas por células tumorales, las cuales no se visualizan en la resonancia contrastada<sup>23</sup>, obviamente la resección de estas áreas son determinantes como forma de evitar la recurrencia y la progresión maligna de estas tumoraciones. Existen estudios que plantean que la utilización de altas dosis de fluoresceína sódica, es un agente útil transoperatorio incluso sin necesidad de utilizar equipos para su visualización<sup>24</sup>. Shinoda et al reportan en su estudio, que el grado de resección tumoral total aumento significativamente con el uso

de la FS, a una dosis de 20 mg/kg a 32 pacientes obteniendo la resección total en 27 de ellos para un 84,4%, una diferencia significativa si la comparamos con el grado de resección total del grupo control<sup>25</sup>.

Koc et al informa en su trabajo un mayor índice de resección total con el uso de la guía de FS, en 47 pacientes incluidos en el grupo control, de ellos sólo en 39 se logró la resección completa (83%), comparado con 18 paciente (54,5%) del grupo control<sup>22</sup>.

En nuestro estudio al usar dosis alta de FS (20 mg/kg) no hubo necesidad del uso de microscopios quirúrgicos especiales. La FS colorea las porciones del tumor las cuales son visualizadas a simple vista.

El estudio de Bo Chen en 2012 observo áreas de captación ligera del contraste en los alrededores de la tumoración, lo que correspondía con zonas de edema adyacente, similar a la que se observa con el uso del 5-ALA, Diez Valle reporta que estas áreas corresponden a zonas potencialmente infiltradas por células

tumorales, este mismo mecanismo se aplica con el uso de la FS y la resección de estas áreas no da el margen de seguridad necesario para evitar y/o disminuir las recurrencias<sup>18-26</sup>.

## Conclusiones

La técnica de CRFG demuestra su utilidad en la resección tumoral total disminuyendo la cantidad de residuo tumoral, esto no representa mayor aumento en la complejidad de la cirugía ni en los tiempos quirúrgicos. No se evidencian efectos adversos ante la administración del radiofármaco.

## Agradecimiento

A todo las personas que ayudaron en la confección de este trabajo. Departamento de Neurocirugía.

**Recibido: 15 de enero de 2015**

**Aceptado: 14 de marzo de 2015**

## Bibliografía

- Mariani G, Giuliano A. Radioguided Surgery: A Comprehensive Team Approach. E. & Strauss, H. W. (eds) (Springer, New York, 2006).
- Serrano J, Rayo JI, Infante JR, Domínguez ML, Lorenzana L. et al. Neurocirugía radiodirigida: una aplicación novedosa. *Rev Esp Med Nucl*, 2006; 25(3): 184-187.
- Bhanot Y, Rao S, Parmeshwaran. Radio-guided neurosurgery (RGNS): early experience with its use in brain tumour surgery. *Br J Neurosurg*, 2007; 21: 382-388.
- Cohade Ch, Wahl RL. PET scanning and Measuring the Impact. *The Cancer Journal*, 2002; (8) 2: 119-134.
- Serrano J, Rayo JI, Infante JR, Domínguez L. Radioguided Surgery in Brain Tumors with Thallium-201. *Clin Nucl Med*, 2008; 33: 838-840.
- Ilknur Ak, Gülbaz Z, Altinel F, Vardareli V. Tc-99m MIBI Uptake and Its Relation to the Proliferative Potential of Brain Tumors. *Clin Nucl Med*, 2003; (28)1: 29-33.
- Filho VO, Filho CO. Gamma probe-assisted brain tumor microsurgical resection: a new technique. *Arq Neuropsiquiatr*, 2002; 60: 1042-1047.
- Kojima T, Kumita S, Yamaguchi F, Mizumura S, Kitamura T, et al. Radio-guided brain tumorectomy using a gamma detecting probe and a mobile solid-state gamma camera. *Surg Neurol*, 2004; 61: 229-238.
- Gay E, Vuillez JP, Palombi O, Brard PY, Bessou P, et al. Intraoperative and postoperative gamma detection of somatostatin receptors in bone-invasive en plaque meningiomas. *Neurosurgery*, 2005; 57(1 Suppl): 107-112.
- Povoski SP, Neff RL, Mojzisek CM, O'Malley DM. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology *World Journal of Surgical Oncology*, 2009; 7: 11.
- Hoffman EJ, Tornai MP, Janecek M, Patt BE, Iwanczyk JS. Intraoperative probes and imaging probes. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999; 26: 913-935.
- Acerbi F, Broggi M, Eoli M, Anghileri E, Cavallo C, Boffano C, et al. Is fluorescein-guided technique able to help in resection of high-grade gliomas?. 2014, *Neurosurg Focus* 36:2 Application of Fluorescent Technology in Neurosurgery E5.
- Moore GE, Peyton WT. et al. The clinical use of fluorescein in neurosurgery; the localization of brain tumors. *J Neurosurg.* 1948; 5: 392-398.
- Sun WC, Gee KR, Klaubert DH, Haugland RP. Synthesis of Fluorinated Fluoresceins. *Journal of Organic Chemistry*, 1997; 62 (19): 6469-6475.
- Palacio D, Rada C, Murillo R. Instituto Nacional de Cancerología Anuario Estadístico Año 2008 vol 6. Bogotá, D.C: s.n., 2009. ISSN: 1909-8995.
- Tonn JCh, Westphal M, Rutka JT (Eds.). *Oncology of CNS Tumors*. 1st ed: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.
- Berger MS, Prados MD. *Textbook of neuro-oncology* by Elsevier Inc Chap 2005; 9: 68-69.
- Chen B, Wang H, Ge P, et al. Gross Total Resection of Glioma with the Intraoperative Fluorescence-guidance of Fluorescein Sodium. *Int J Med Sci* 2012; 9(8): 708-714.
- Babu R, Adamson C. Fluorescence-Guided Malignant Glioma Resections. *Curr Drug Discov Technol.* 2012.

20. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant gliomas: a randomized controlled multicenter phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 392–401.
21. Mitchel S, Berger. Editorial: The fluorescein-guided technique. *Neurosurg Focus* 36:2 Application of Fluorescent Technology in Neurosurgery E6, 2014.
22. Koc K, Anik I, Cabuk B, et al. Fluorescein sodium-guided surgery in glioblastoma multiforme: a prospective evaluation. *Br J Neurosurg* 2008; 22: 99-103.
23. Ritz R, Daniels R, Noell S, et al. Hypericin for visualization of high grade gliomas: first clinical experience. *Eur J Surg Oncol*. 2012; 38: 352-360.
24. Feigl GC, Ritz R, Moraes M, et al. Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. *J Neurosurg*. 2010; 113: 352-357.
25. Shinoda J, Yano H, Yoshimura S, et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium. Technical note. *J Neurosurg*. 2003; 99: 597-603.
26. Diez Valle R, Tejada Solís S, Idoate Gastarena MA, et al. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in single-center experience. *J Neurooncol*. 2011; 102: 105-113.

**Correspondencia a:**

Orestes López Piloto  
calle Paniagua No.70 entre reyes y empresa. Cerro. Ciudad Habana. Cuba. CP: 10400  
lopezpiloto1972@yahoo.es