
Tratamiento de la hipertensión intracraneal de origen tumoral maligno *Treatment of intracranial hypertension of malign tumour origin*

A. Vázquez¹, P. Portillo¹, I. Zazpe¹, B. Muñoz²

RESUMEN

Los tumores cerebrales son una causa frecuente de síndrome de hipertensión intracraneal, manifestado clínicamente mediante cefalea, náuseas, vómitos y alteración del nivel de conciencia. El signo característico de la hipertensión intracraneal es el papiledema. Otras manifestaciones dependen de la localización del tumor, presentándose en forma de focalidad neurológica y crisis epilépticas.

Las causas de la hipertensión intracraneal de origen tumoral son el propio efecto de masa del tumor, el edema perilesional, la posibilidad de que se produzca una hemorragia intratumoral y la hidrocefalia por obstrucción en la circulación del líquido cefaloraquídeo. Los tratamientos que se aplican, sean de tipo médico o quirúrgico, actúan sobre estas causas.

Palabras clave. Hipertensión intracraneal. Tumor cerebral.

ABSTRACT

Brain tumours are a frequent cause of intracranial hypertension syndrome, clinically manifested by headache, nausea and vomiting, and a decrease in the level of consciousness. The keypoint sign of intracranial hypertension is papilloedema. Other manifestations depend on the localization of the tumour, appearing as neurological focality and seizures.

The causes of intracranial hypertension of tumoural origin are the mass effect of the tumour, brain edema, the possibility of intratumoural haemorrhage and hydrocephalus caused by obstruction in the circulation of cerebrospinal fluid. The treatments employed, medical or surgical, act against these causes.

Key words. Intracranial hypertension. Brain tumour.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 3): 163-170.

-
1. Servicio de Neurocirugía. Hospital de Navarra. Pamplona.
 2. Servicio de Neurología. Hospital de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:
Alfonso Vázquez Míguez
Servicio de Neurocirugía
Hospital de Navarra
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 848422190
Fax 848422303

INTRODUCCIÓN

La presión intracraneal se considera normal cuando se mantiene entre 10 y 15 mm de Hg en adultos, medida en decúbito, a nivel del foramen de Monro; teniendo una forma de onda pulsátil debida a los ciclos cardíacos y respiratorios¹. Según la teoría de Monro-Kellie la presión intracraneal depende del volumen de sangre intracraneal, el volumen de LCR y el volumen de parénquima cerebral. Si se produce un aumento de alguno de éstos, inicialmente se desencadena un mecanismo compensatorio (*Compliance*) de reducción de volumen de los otros, una vez que este mecanismo se descompensa se produce una elevación de la presión intracraneal, produciéndose el cuadro clínico de hipertensión intracraneal.

De los procesos neoformativos intracraneales, las lesiones de origen metastático son las más frecuentes, seguidos de los glioblastomas multiformes. Un 20-40% de pacientes con cáncer van a desarrollar metástasis cerebrales. Las metástasis cerebrales más frecuentes son las de pulmón, mama y melanoma².

MECANISMO DE PRODUCCIÓN DEL CUADRO DE HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL EN TUMORES INTRAPARENQUIMATOSOS AGRESIVOS

Se va a considerar tumor agresivo aquel originado en el encéfalo o sus cubiertas y anexos con alto grado de malignidad (grados III y IV de la OMS) y a las lesiones metastásicas.

El mecanismo de producción de hipertensión intracraneal puede ser debido a:

– Efecto masa del propio tumor. Son lesiones ocupantes de espacio (LOE) que producen un incremento de volumen parenquimatoso.

– Edema cerebral alrededor de la lesión. Generalmente se trata de un edema vasogénico por lesión de la microvasculatura cerebral con alteración de la barrera hemato-encefálica^{3,4}. En los estudios de neuroimagen es característica la forma “en dedos de guante” alrededor de la lesión⁵.

– Sangrado tumoral. Puede ser la forma de presentación de una neoplasia cerebral. Lo más frecuente es la hemorragia intraparenquimatosas, observándose tanto en tumores malignos primarios^{6,7} como en metástasis⁷. La hemorragia intratumoral sucede más frecuentemente en metástasis que en tumores primarios, siendo el glioblastoma multiforme el tumor cerebral primario con mayor índice de sangrado. Las metástasis con mayor incidencia de sangrado son, por este orden, de coriocarcinoma, melanoma, carcinoma renal y carcinoma broncogénico^{8,9}, aunque también se han descrito otras, como en el caso del carcinoma de próstata¹⁰. También se han descrito hemorragias intraventriculares⁷, subaracnoideas¹¹, hematomas subdurales¹² y epidurales^{13,14}. Se han descrito casos de hemorragias intratumorales tras tratamientos mediante radiocirugía¹⁵.

– Bloqueo de circulación de LCR produciéndose hidrocefalia. Puede ser no comunicante si el bloqueo se produce en cualquier punto del sistema ventricular, o comunicante si lo que está impedido es la reabsorción del líquido cefaloraquídeo, como sucede en la carcinomatosis meníngea o tras cirugía de tumores primarios cerebrales¹⁶.

– Infiltración tumoral o trombosis de senos venosos intracraneales¹⁷. Se produce un incremento de la presión venosa cerebral, pudiendo producirse edema e incluso infartos hemorrágicos en parénquima cerebral.

CUADRO CLÍNICO

La cefalea es el síntoma más frecuente, ocurriendo en un 54% de pacientes¹⁸. Suele ser de tipo opresivo, holocraneal (aunque con frecuencia se localiza en regiones frontal y occipital), se agrava con el decúbito y durante la noche, pudiendo llegar a despertar al paciente por la noche; esto se debe al aumento de la presión hidrostática en el compartimiento intracraneal y al aumento de la pCO₂ durante el sueño por hipoventilación, que induce una vasodilatación cerebral.

El parénquima cerebral carece de receptores nociceptivos, no siendo sensible al dolor por sí mismo, así que la cefalea obedece a las siguientes causas: hipertensión

sión intracraneal, invasión o compresión de estructuras sensibles al dolor (dura, vasos sanguíneos, periostio) y a trastornos visuales.

Las náuseas y vómitos aparecen en un 40% de pacientes y clásicamente se describen los vómitos como "en escopetazo", es decir, sin estar precedidos de vómitos. Esto se debe a una hipersensibilidad del área postrema o área del reflejo del vómito localizada en el tronco cerebral cuando se eleva la presión intracraneal. En ocasiones los vómitos se asocian a alivio de la cefalea, posiblemente debido a la hiperventilación producida durante el acto del vómito¹⁹.

Signos focales neurológicos se presentan en un 68% de los casos de tumores cerebrales y van a significar clínicamente en qué región encefálica se haya situada la lesión, siendo el más frecuente la hemiparesia. Los signos focales se exponen en la tabla 1.

Las crisis convulsivas en pacientes con tumores cerebrales suponen aproximadamente un 20% de los casos de pacientes con crisis epilépticas mayores de 20 años. Un 30-40% de pacientes con tumores cerebrales van a presentar crisis epilépticas durante el curso de su enfermedad.

La afectación de pares craneales también es frecuente en caso de hipertensión intracraneal, siendo el VI par el que se afecta con mayor frecuencia.

El papiledema se cree que es debido a un éxtasis en el flujo axoplásmico del nervio óptico²⁰. La hipertensión intracraneal frecuentemente produce congestión venosa retiniana, con dilatación capilar y edema extracelular y en estados más avanzados se produce una elevación del disco óptico por edema y posteriormente hemorragias retinianas. El aspecto es similar a una neuritis óptica en el examen de fondo de ojo, aunque ésta produce mayor pérdida de agudeza visual y dolor orbitario. El papiledema no produce defecto de agudeza visual o reducción de campo visual hasta que está muy avanzado (en forma de aumento de la mancha ciega).

La disminución del nivel de conciencia se debe al síndrome de herniación cerebral denominado "deterioro rostro-caudal", cuyo mecanismo inicial es la compresión del diencéfalo, encontrándose el paciente confuso y menos alerta de lo habitual. El ritmo respiratorio es normal o con patrón de Cheyne-Stokes, la respuesta motora puede ser de localización de estímulo, flexión de retirada o hipertonía con

Tabla 1. Signos focales neurológicos.

LOCALIZACIÓN TUMORAL	CLÍNICA
Lóbulo frontal	Cambios en el comportamiento (variando entre el psiquismo aplanado y la moria frontal). Pérdida de control de esfínteres. Pérdida de fuerza en extremidades.
Lóbulo parietal	Pérdida de discriminación de formas y sensibilidad. En hemisferio dominante pérdida de reconocimiento derecha-izquierda, agrafia, alexia, acalculia (síndrome de Gerstmann).
Lóbulo temporal	Trastorno de memoria. En el hemisferio dominante trastorno del lenguaje (disfasia sensorial, motora y mixta).
Lóbulo occipital	Trastornos visuales (hemianopsia, discromatopsia, ceguera cortical, agnosia visual).
Cerebelo	Ataxia. Dismetría. Disdiadococinesia. Nistagmus.
Tronco cerebral	Alteración pares craneales. Trastornos sensitivos y motores. Disminución de nivel de conciencia.

rigidez de decorticación. Si el cuadro progresa, se produce una afectación progresiva del mesencéfalo, puente y bulbo raquídeo, con disminución de nivel de conciencia hasta el coma, abolición de reflejos de tronco (oculocefálicos y oculo-vestibulares), cambios en el patrón respiratorio, respuesta motora en descerebración, alteraciones pupilares y finalmente la muerte por parada cardíaco-respiratoria debido a enclavamiento amigdalario.

Si se produce un desplazamiento asimétrico de los hemisferios cerebrales, el cuadro clínico se debe a la herniación uncal, con anisocoria por dilatación de la pupila ipsilateral al proceso neofornativo mediante un mecanismo de compresión del III par craneal, disminución progresiva del nivel de conciencia y respuesta motora asimétrica, inicialmente contralateral a la lesión, aunque posteriormente puede hacerse ipsilateral o bilateral. La progresión de la hipertensión intracraneal conduce a la muerte por el mismo mecanismo de deterioro rostro-caudal^{21,22}.

Las lesiones localizadas en fosa posterior producen compresión del cerebelo y troncoencéfalo, manifestándose con cefalea, náuseas y vómitos, marcha tambaleante, disimetría, alteraciones de la mirada (nistagmus) y disartria. Si se produce incremento de la presión en la fosa posterior se afectan los reflejos troncocefálicos y finalmente se produce el fallecimiento por enclavamiento amigdalario^{22,23}.

DIAGNÓSTICO

El síndrome de hipertensión intracraneal se sospecha por el cuadro clínico. Muchas veces la única manifestación es la cefalea, siendo importante reconocer las características de la misma para realizar las pruebas radiológicas oportunas para su correcto diagnóstico²⁴. La presencia de focalidad neurológica orienta hacia la localización topográfica de la lesión.

Cuando se sospecha una lesión ocupante de espacio por el cuadro clínico del paciente, el siguiente paso es la realización de estudio de neuroimagen mediante la TC y la RNM²⁵.

La TC craneal realizada de forma urgente, basal y con contraste, permite el diag-

nóstico de la mayoría de las lesiones intracraneales de origen tumoral causantes de hipertensión intracraneal, así como de otras alteraciones intracraneales que contribuyan al cuadro clínico, como edema peritumoral, hidrocefalia o procesos hemorrágicos.

La RNM con contraste paramagnético (gadolinio) es superior a la TC en el diagnóstico de lesiones en fosa posterior y supera a la TC en su resolución y en la capacidad de obtención de imágenes multiplanares. La RNM por espectroscopía se ha demostrado útil para diagnosticar tumores primarios o metástasis, planificar el tratamiento y evaluar el resultado del tratamiento aplicado²⁶.

La tomografía por emisión de positrones (PET) también se ha manifestado útil en el diagnóstico inicial y recidivas de tumores cerebrales, poniendo de manifiesto el metabolismo de las lesiones cerebrales^{27,28}.

TRATAMIENTO MÉDICO

Comienza con medidas generales como el aporte de oxígeno suficiente, mantenimiento de una tensión arterial dentro de límites normales y adecuar el metabolismo de la glucosa.

Los diuréticos osmóticos, como el manitol, son la forma más rápida y efectiva de disminuir el volumen de agua tisular²⁹. Se emplea en solución del 20% en dosis entre 0,25 y 1 gr/kg/peso.

La acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que ha sido empleada para el tratamiento de las elevaciones agudas de la presión intracraneal (Ondas "plateau" de Lundberg), manifestadas en forma de cefalea al asumir el paciente la posición erecta. Se administra a dosis de 250 mg dos o tres veces al día³⁰.

Los esteroides comenzaron a introducirse como tratamiento para el edema cerebral en la década de 1960³¹. Su mecanismo de actuación no es bien entendido, aunque se sabe que reducen la producción de LCR^{32,33}. También se ha sugerido un efecto directo sobre el endotelio celular, restaurando la función de permeabilidad normal³⁴ y reduciendo la formación de radicales libres, responsables de la peroxidación de la membra-

na lipídica celular^{35,36}. La dexametasona es el fármaco clásicamente empleado³⁷, administrado por vía oral o intravenosa. Se emplea una dosis de carga de 10 mg por vía intravenosa, seguido de dosis de 4 mg cada 6 horas por vía oral o intravenosa³⁸. Este tratamiento debe individualizarse en cada paciente, ya que la dosis debe incrementarse o disminuirse en relación con la respuesta clínica o la aparición de efectos secundarios, siendo los más frecuentes hiperglucemia, edemas en extremidades, trastornos psiquiátricos y síndrome de Cushing³⁹.

Se ha probado la administración intersticial intraparenquimatosa de dexametasona con polímeros que producen una liberación controlada en regiones adyacentes a tumores cerebrales malignos⁴⁰. También se han introducido como sustitutos de los corticoides el ACTH⁴¹ y sus análogos, como el tetracosáctido⁴² para el tratamiento del edema perilesional.

Las nuevas terapias contra los gliomas de alto grado incluyen moléculas inhibidoras de la tirosina kinasa (TKIs) que bloquean el receptor de membrana del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que se encuentra disregulado y sobreexpresado en la mayoría de los gliomas malignos. El gefitinib (ZD1839), un inhibidor reversible de tirosina kinasa, se encuentra actualmente en fase II de estudio, mostrando una buena tolerancia, pero con modesta eficacia⁴³.

La terapia viral en el tratamiento de gliomas de alto grado, bien introduciendo el agente vírico directamente en el seno del tumor con finalidad citolítica, o como vector para terapia genética se encuentran en fase de investigación con resultados prometedores^{44,46}.

Los fármacos antiepilépticos se emplean cuando se han producido crisis epilépticas en pacientes con neoplasia cerebral. La elección del fármaco será en función del tipo de crisis que presente el paciente (generalizadas o parciales).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La extirpación tumoral es el procedimiento quirúrgico con mayor éxito a la hora de resolver el cuadro de hipertensión intracraneal secundario a un proceso expansivo cerebral.

Harvey Cushing fue el primer neurocirujano que sistematizó la clasificación de los tumores cerebrales, con más de 2.000 pacientes intervenidos; además mejoró la estandarización de la técnica quirúrgica (mediante exploración del hemisferio cerebral y descompresión subtemporal), consiguiendo una drástica reducción de la mortalidad y morbilidad de la cirugía cerebral^{47,48}.

Se puede lograr una resección amplia en el caso de tumores primarios bien delimitados o cuando no se localizan en áreas elocuentes del cerebro; en caso de tumores extensos y con afectación de áreas elocuentes, una resección parcial (*debulking*) del componente sólido y porciones necróticas o quísticas permite mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia del paciente, incluso tras reintervenciones⁴⁹. El objetivo y el reto es conseguir la mayor resección posible sin incrementar el déficit neurológico del paciente⁵⁰⁻⁵². El empleo de técnicas microquirúrgicas mejora la capacidad del cirujano para realizar resecciones más extensas y con menos riesgo para el paciente⁵³. Actualmente a la habilidad quirúrgica hay que añadir los recientes progresos en las técnicas de neuronavegación y robótica como apoyo a la hora de realizar cirugías menos invasivas, más seguras y con menos riesgos para el paciente.

En algunas situaciones puede indicarse reintervención de tumores primarios malignos, siempre en pacientes seleccionados cuyo tumor se encuentre en un lugar accesible a cirugía y con mal pronóstico a corto plazo, siendo posible además la implantación local de agentes quimioterápicos, como la carmustina^{54,55}.

Para el tratamiento de los tumores primarios cerebrales malignos, de forma inicial o en recidivas, también se empleado la braquiterapia, con implantación de I-125^{56,57}; la fototerapia mediante la acumulación de agentes fotosensibles citotóxicos en el tejido tumoral de forma experimental^{58,59}; la hipertermia local y la combinación de algunos de estos procedimientos⁶⁰.

En el caso de tumores primarios es imposible conseguir una extirpación total, no así en lesiones metastásicas, ya que es posible encontrar un plano de disección entre la lesión y el parénquima cerebral.

Hoy en día se emplean diversos métodos para realizar la disección del tejido tumoral del parénquima sano con el menor daño cerebral posible⁶¹.

El tratamiento quirúrgico de las metástasis cerebrales se indica cuando son únicas, accesibles a la cirugía, con buen estado neurológico y general (Karnofsky ≥ 70) y sin signos de enfermedad sistémica, prosiguiéndose tratamiento radioterápico².

La evacuación quirúrgica de hematomas se aplica en pacientes que presentan hemorragias lobares accesibles a cirugía, permitiendo un recuperación mejor y más rápida⁶⁷.

La biopsia tumoral puede realizarse mediante mínimos abordajes y realmente no se trata de una intervención encaminada a resolver el proceso mediante cirugía, sino más bien a obtener una muestra de tejido con la finalidad de realizar un diagnóstico histológico de la lesión. En ocasiones se ha empleado el procedimiento estereotáxico para la implantación de I-125 en braquiterapia⁵⁷.

La indicación de una derivación de líquido cefalorraquídeo tiene lugar cuando se produce hidrocefalia. Puede ser temporal mediante la implantación de un drenaje externo, o permanente, mediante la implantación de un shunt de LCR (derivación ventrículo-peritoneal o ventrículo-atrial). Las modernas técnicas neuroendoscópicas han cobrado fuerza en el campo de la neurooncología ya que permiten, mediante mínimos abordajes, realizar extirpaciones tumorales, biopsias y derivaciones de líquido cefalorraquídeo mediante ventriculostomías^{62,63} o implantación de stents⁶⁴. En el caso de la carcinomatosis meníngea no es recomendable la implantación de un sistema derivativo, ya que favorece la diseminación tumoral, además la hidrocefalia puede resolverse con radioterapia y quimioterapia administrada directamente en el líquido cefalorraquídeo a través de un reservorio subcutáneo epidural tipo Ommaya⁶⁵.

En ocasiones es necesario combinar varios tratamientos quirúrgicos, como en el caso de los tumores de región pineal y fosa posterior, mediante extirpación o biopsia y derivación de LCR^{63,66}.

La radiocirugía estereotáxica se emplea para el tratamiento de lesiones metastásicas únicas o múltiples, bien circunscritas y de tamaño inferior a tres centímetros de diámetro⁶⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. HAMER J, ALBERTI E, HOYER S, WIEDEMAN K. Influence of systemic and cerebrovascular factors on the cerebrospinal fluid pulse waves. *J Neurosurg* 1977; 46: 36-45.
2. SOFFIETI R, RUDA R, MUTANI R. Management of brain metastases. *J Neurol* 2002; 249: 1357-1369.
3. GO G K. The classification of brain edema. En: de Vlieger M, de Lange S A, Beks J W F (eds). *Brain edema*. New York: Willey 1981: 3-9.
4. REULEN HJ, TSUYUMU M. Pathophysiology of formation and natural resolution of vasogenic brain edema. En: de Vlieger M, de Lange S A, Beks J W F (eds). *Brain edema*. New York: Willey 1981: 31-48.
5. LANKSCH W, BAETHMANN A, KAZNER E. Computed tomography of brain edema. En: de Vlieger M, de Lange S A, Beks J W F (eds). *Brain edema*. New York: Willey 1981: 67-98.
6. LICATA B, TURAZZI S. Bleeding cerebral neoplasms with symptomatic hematoma. *J Neurosurg Sci* 2003; 47: 201-210.
7. SCHRADER B, BARTH H, LANG EW, BUHL R, HUGO HH, BIEDERE J et al. Spontaneous intracranial haematomas caused by neoplasms. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 979-985.
8. SCOTT M. Spontaneous intracerebral hematoma caused by cerebral neoplasms. *J Neurosurg* 1975; 42:338-342.
9. KONDZIOLKA D, BERNSTEIN M, RESCH L, TATOR CH, FLEMING JF, VANDERLINDEN RG et al. Significance of hemorrhage into brain tumors : clinicopathological study. *J Neurosurg* 1987; 67: 852-857.
10. CUESTA TC, REVILLA F, GÓMEZ L, SALGADO LP, GARCÍA R, SALGADO G et al. Metástasis cerebral hemorrágica de adenocarcinoma de próstata. *Rev Neurol* 2004; 38: 537-540.
11. DAGI TF, MACCABE JJ. Metastatic trophoblastic disease presenting as subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1980; 14: 175-184.
12. HESSELBROCK R, SAWAYA R, MEANS ED. Accute spontaneous subdural hematoma. *Surg Neurol* 1984; 21: 363-366.
13. ENDO M, HAMANO M, WATANABE K, WAKAI S. Combined chronic subdural and acute epidural hematoma secondary to metastatic

- hepatocellular cancer: case report. *No Shinkei Geka* 1999; 27: 331-334.
14. McIVER JI, SCHEITHAUER BW, RYDBERG CH, ATKINSON JL. Metastatic hepatocellular carcinoma presenting as epidural hematoma: case report. *Neurosurgery* 2001; 49: 447-449.
 15. SUZUKI H, TOYODA S, MURAMATSU M, SHIMIZU T, KOJIMA T, TAKI W. Spontaneous haemorrhage into metastatic brain tumors after stereotactic radiosurgery using a linear accelerator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 64: 908-912.
 16. MARQUARDT G, SETZER M, LANG J, SEIFERT V. Delayed hydrocephalus after resection of supratentorial malignant gliomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2002; 144: 227-231.
 17. ROGERS LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. *Neurol Clin* 2003; 21: 167-192.
 18. FORSYTH PA, POSNER JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology* 1993; 43: 1678-1683.
 19. LUNDBERG N, KJALLQUIST A, BIEN C. Reduction of increased intracranial pressure by hyperventilation. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1959; 139: 1-64.
 20. TSO MOM, HAYRECH SS. Optic disc edema in raised intracranial pressure: IV. Axoplasmic transport in experimental papilledema. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 1458-1462.
 21. PLUM F, POSNER JB. Lesiones supratentoriales que causan coma. *Estupor y Coma. 2ª Editorial Manual Moderno, Mexico. 1982: 99-178.*
 22. GOLDSTEIN LB, ROSES AD. Initial evaluation and treatment of the comatose patient. En: Wilkins R H, Rengachary S S, editors. *Neurosurgery 2nd Edition. Vol 1. New York: McGraw-Hill 1996: 307-314.*
 23. PLUM F, POSNER JB. Lesiones subtentoriales que causan coma. *Estupor y Coma. 2ª Editorial Manual Moderno, Mexico 1982: 100-206.*
 24. PERKINS AT, ONDO W. When to worry about headache. Head pain as a clue for to intracranial disease. *Postgrad Med* 1995; 98: 197-201, 204-208.
 25. BRANT-ZAWADZKI M, BADAMI JP, MILLS CM, NORMAN D, NEWTON TH et al. Primary intracranial tumor imaging: a comparison of magnetic resonance and CT. *Radiology* 1984; 150: 435-440.
 26. SMITH JK, CASTILLO M, KWOCK L. MR spectroscopy of brain tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2003; 11: 415-429.
 27. DI CHIRO G. Positron emission tomography using [18F] fluoro-deoxyglucose in brain tumors. A powerful diagnostic and prognostic tool. *Invest Radiol* 1986; 22: 360-371.
 28. GLANTZ MJ, HOFFMAN JM, COLEMAN RE, FRIEDMAN AH, HANSON MW, BURGER PC et al. Identification of early recurrence of primary central nervous system tumors by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991; 29: 347-355.
 29. MARSHALL LF. Treatment of brain swelling and brain edema in man. *Adv Neurol* 1980; 28: 459-469.
 30. WATLING CJ, CAIRNCROSS JG. Acetazolamide therapy for symptomatic plateau waves in patients with brain tumors. Report of three cases. *J Neurosurg* 2002; 97: 224-226.
 31. FRENCH LA, GALICICH JH. The use of steroids for control of cerebral edema. *Clin Neurosurg* 1964; 10: 212-223.
 32. WEISS MH, NULSEN FE. The effect of glucocorticoids on CSF flow in dogs. *J Neurosurg* 1970; 32: 513-521
 33. LINDVALL-AXELSSON M, HEDNER P, OWMAN C. Corticosteroid action on choroids plexus: reduction in (Na⁺-K⁺)-ATPase activity, choline transport capacity, and rate of CSF formation. *Exp Brain Res* 1989; 77: 586-598.
 34. MAXWELL RE, LONG DM, FRENCH LA. The effects of glucosteroids on experimental cold-induced brain edema: gross morphological alterations and vascular permeability changes. *J Neurosurg* 1971; 34: 47-487.
 35. BRAUGHLER JM, HALL ED. Correlation of methylprednisolone levels in cat spinal cord with its effects on (Na⁺-K⁺)-ATPase, lipid peroxidation, and alpha motor neuron function. *J Neurosurg* 1982; 56: 423-432.
 36. KING WA, BLACK KL, IKEZAKI K, CONKLIN S, BECKER DP. Novel 21-aminosteroids prevent tumor associated neurological dysfunction. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1990; 51: 160-162.
 37. ALBERTI E, HARTMANN A, SCHÜTZ HJ, SCHRECKENBERGER F. The effect of large doses of dexamethasone on the cerebrospinal fluid pressure in patients with supratentorial tumors. *J Neurol* 1978; 217: 173-181.
 38. FRENCH LA, GALICICH JH. The use of steroids for control of cerebral edema. *Clin Neurosurg* 1964; 6: 212-223.
 39. HEMPEN C, WEISS E, HESS CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer* 2002; 10: 322-328.
 40. TAMARGO RJ, SILLS AK JR, REINHARD CS, PINN ML, LONG DM, BREM H. Interstitial delivery of dexamethasone in the brain for the

- reduction of peritumoral edema. *J Neurosurg* 1991; 74: 956-961.
41. BROTCHE J. ACTH therapy and peritumoral edema. *Acta Neurol Belg* 1976; 76: 193-200.
 42. GODARD J, MAS J. Treatment of peritumoral cerebral edema with tetracosactide. *Presse Med* 1993; 22: 806-810.
 43. RICH J N, REARDON D A, PEERY T, DOWELL JM, QUINN JA, PENNE KL *et al*. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 133-142.
 44. PAPANASTASSIOU V, RAMPLING R, FRASER M, PETTY R, HADLEY D, NICOLL J *et al*. The potential for efficacy of the modified (ICP34.5(-)) herpes simplex virus HSV1716 following intratumoural injection into human malignant glioma: a proof of principle study. *Gene Ther* 2002; 9: 398-406.
 45. HERRERO Y, CORNELIS JJ, HEROLD-MENDE C, ROMMELAERE J, SCHLEHOFER JR, GELETNEKY KI. Parvovirus H-1 infection of human glioma cells lead to complete viral replication and efficient cell killing. *Int J Cancer* 2004; 109: 76-84.
 46. Chiocca EA, AGHI M, FULCI G. Viral therapy for glioblastoma. *Cancer J* 2003; 9: 167-179.
 47. CUSHING H. *Surgery of the head*. En: Keen WW(ed): *Suregry: Its principles and practice*, Vol 3. Philadelphia: Saunders, 1908: 17-276.
 48. CUSHING H. A method of combining exploration and decompression for cerebral tumors which prove to be inoperable. *Surg Gynecol Obstet* 1909; 9: 1-5.
 49. TATTER SB. Recurrent malignant glioma in adults. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3: 509-524.
 50. SALCMAN M. Surgical resection of malignant brain tumors: who benefits? *Oncology (Hunting)* 1988; 2: 47-56, 59-60, 63.
 51. SALCMAN M. Malignant glioma management. *Neurosurg Clin North Am* 1990; 1: 49-63.
 52. VIVES KP, PIEPMEIER JM. Complications and expected outcome of glioma surgery. *J Neurooncol* 1999; 42: 289-302.
 53. MUHLBAUER M, GEBHART E, PFISTERER W, KNOSP E. Microsurgery for glioblastoma preserves short-term quality of life both in functionally impaired and independ patients. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 866-973.
 54. TATTER SB. Recurrent malignant glioma in adults. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3: 509-524.
 55. GIESE A, KUCINSKI T, KNOPP U, GOLDBRUNNER R, HAMEL W, MEHDORN H M *ET AL*. Pattern of recurrence following local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) implants in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2004; 66: 351-360.
 56. SUH JH, BARNETT GH. Brachytherapy for brain tumor. *Hemat Oncol Clin North Am* 1999; 13: 635-650.
 57. ZAMORANO L, LI Q, TEKZI-MENSAH S, GASPARD L, FONTANESI J, LEVIN K. Permanent iodine-125 interstitial radiation therapy in the treatment of non-glioblastoma multiforme high-grade gliomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003; 81: 10-17.
 58. OLZOWY B, HUNDT CS, STOCKER S, BISE K, REULEN HJ, STUMMER W. Photoirradiation therapy of experimental malignant glioma with 5-aminolevulinic acid. *J Neurosurg* 2002; 97: 970-976.
 59. ELJAMEL MS. New light on the brain: the role of photosensitizing agents and laser light in the management of invasive intracranial tumors. *Technol Cancer Res Treat* 2003; 2: 303-309.
 60. NARAYAN P, CROCKER I, ELDER E, OLSON JJ. Safety and efficacy of concurrent interstitial radiation and hyperthermia in the treatment of progressive malignant brain tumors. *Oncol Rep* 2004; 11: 97-103.
 61. COKLUK C, AYDIN K, SENEL A, IYIGUN O. Transparent microballoon dissection in the surgical treatment of brain tumors. *Minim Invasive Neurosurg* 2004; 47: 127-129.
 62. TEO C, NAKAJI P. Neuro-oncologic applications of endoscopy. *Neurosurg Clin N Am* 2004; 15: 89-103.
 63. YAMINI B, REFAI D, RUBIN CM, FRIM DM. Initial endoscopic management of pineal region tumors and associated hydrocephalus : clinical series and literature review. *J Neurosurg (Pediatrics)* 2004; 100: 437-441.
 64. TIRAKOTAI W, RIEGEL T, SCHULTE DM, BERTALANFFY H, HELLWIG D. Neuroendoscopic stent procedure in obstructive hydrocephalus due to both foramina of Monro occluding craniopharyngioma: technical note. *Endoscopy* 2004; 61: 293-296.
 65. BLANEY SM, BALIS FM, POPLACK DG. Pharmacologic approaches to the treatment of meningeal malignancy. *Oncology (Hunting)* 1991; 5: 107-116.
 66. GANGEMI M, MAIURI F, COLELLA G, BUONAMASSA S. Endoscopic surgery for pineal region tumors. *Minim Invasive Neurosurg* 2001; 44: 70-73.
 67. KIHLESTRÖM L, KARLSSON B, LINDQUIST C. Gamma knife surgery for cerebral metastases. Implications for survival based on 16 years of experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993; 61: 45-50.