

# **TUMORES CEREBRALES (Intracraneales)**

## **Esquema expositivo**

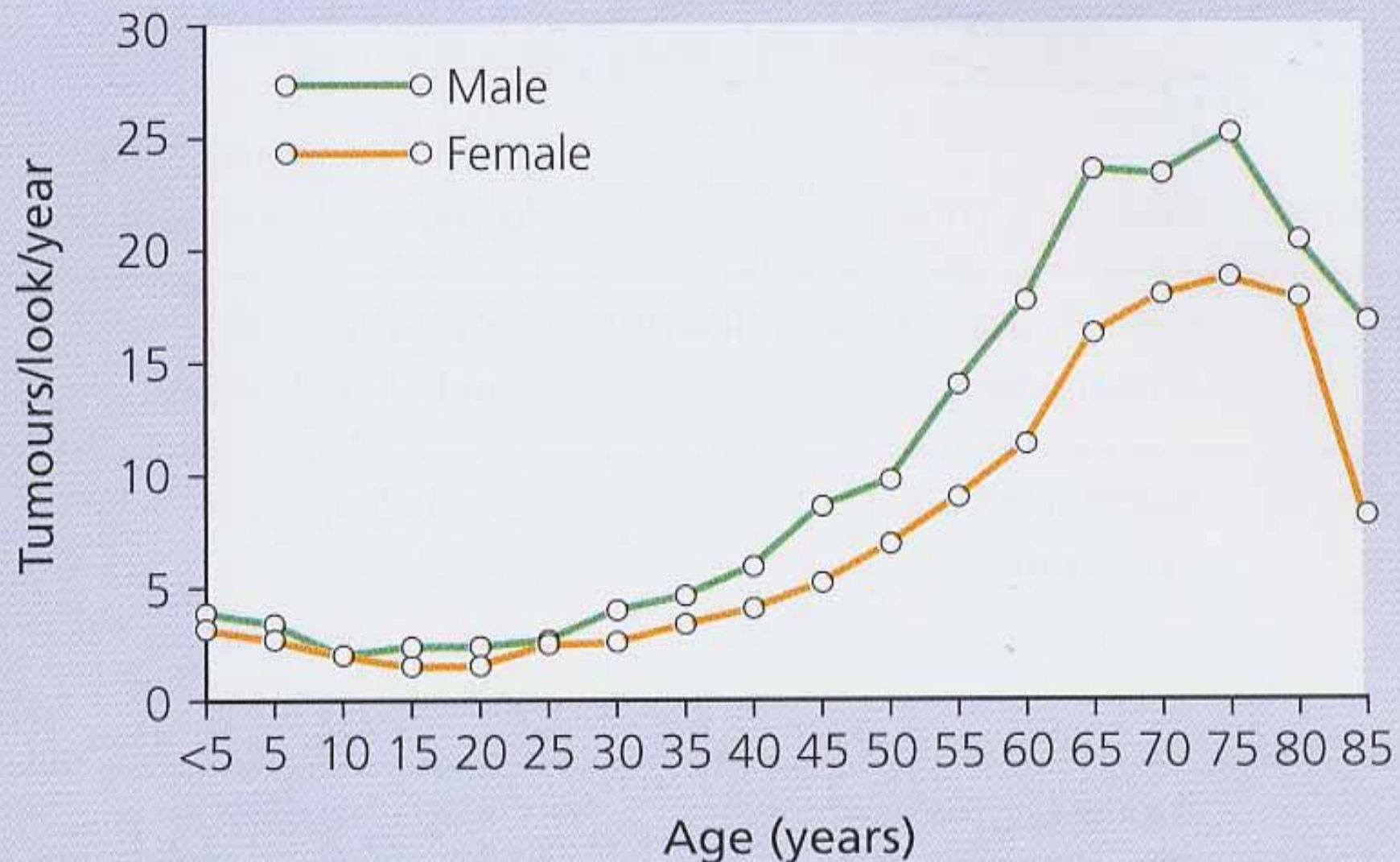
- Incidencia
- Histogénesis-Oncogénesis
- Clasificación
- Presentación clínica
- Diagnóstico por imagen
- Tratamiento
- Los tumores cerebrales en el niño
- Pronóstico

## TUMORES CEREBRALES    Objetivos conocimiento

- Un médico generalista debe conocer o saber:
  - Los tipos y localizaciones más frecuentes de los tumores cerebrales, las manifestaciones clínicas y la presentación en los estudios de imagen
  - Realizar la exploración clínica en el enfermo con sospecha de tumor cerebral
  - Las bases para el manejo diagnóstico y terapéutico del paciente con tumor cerebral, y para iniciar el tratamiento (dexametasona y anticomiciales) antes de referir el paciente al especialista
  - El pronóstico en los pacientes con los tipos más comunes de tumor

# TUMORES CEREBRALES Epidemiología

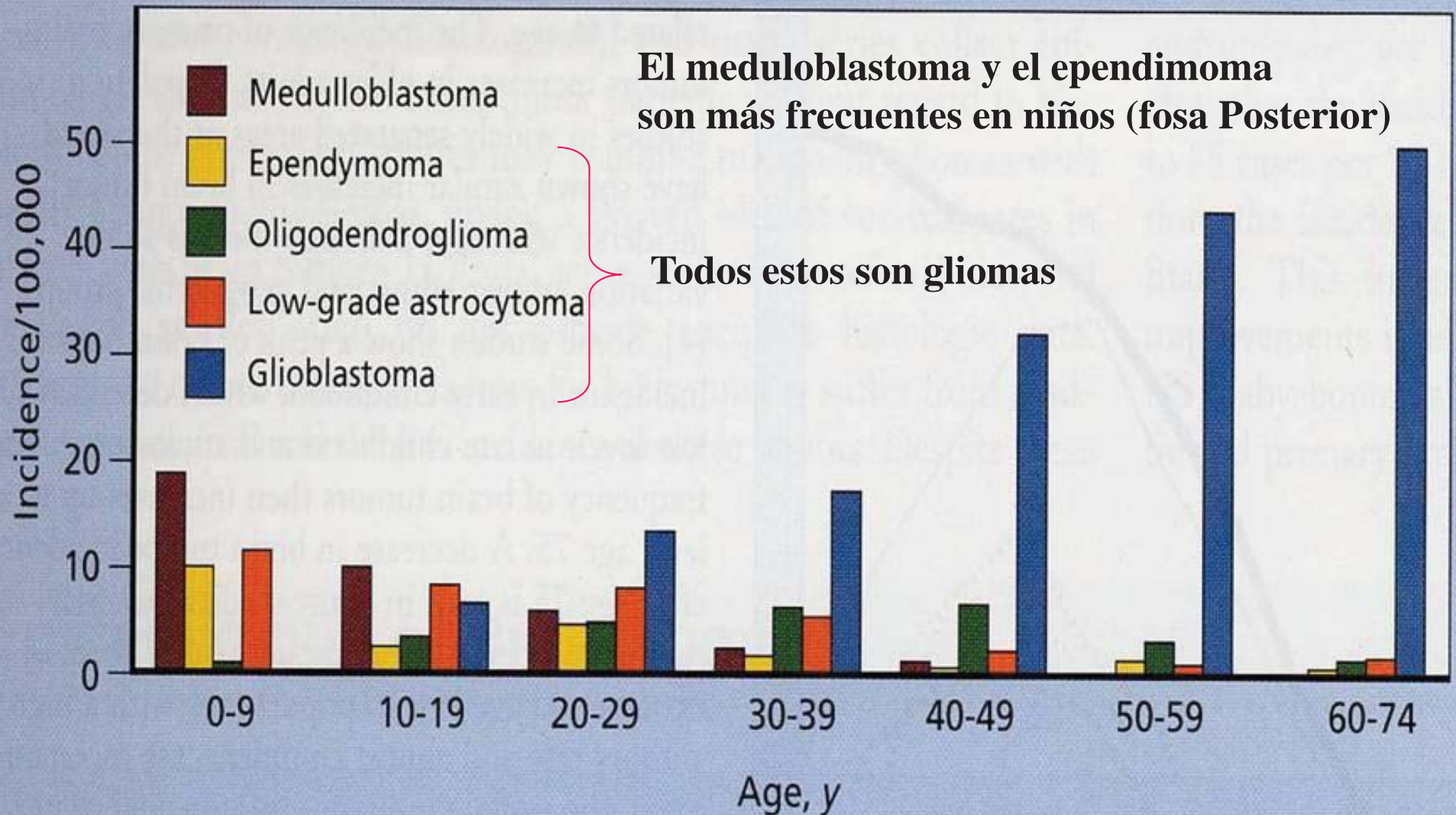
- Los términos “tumor cerebral” y “tumor intracraneal” se utilizan con frecuencia indistintamente, pero algunos de los últimos no son primariamente “cerebrales”, aunque compriman o infiltren el tejido nervioso.
- Son responsables del 2.5 de las muertes por cáncer, y representan la **tercera causa de muerte** por cáncer entre 15-34 años y el **20% de todos los tumores sólidos en los niños** (excluidas leucemias)
- **Incidencia:** 6 - 20 casos/100.000 habitantes (variación en función del tipo de tumor, y la edad y la raza del paciente que se considere). Así, para gliomas la incidencia es:
  - 2/100.000 a los 2 años de edad
  - 1/100.000 en adolescentes (“teenagers”)
  - 16-30/100.000 en la 7ª década



**Figure 29.5** Incidence of brain tumors as a function of age. Recently, there has been a steady increase in the age-adjusted incidence of malignant central nervous system tumors.<sup>21</sup> This increased incidence is particularly prominent in the elderly with a slight male predominance.<sup>20</sup>



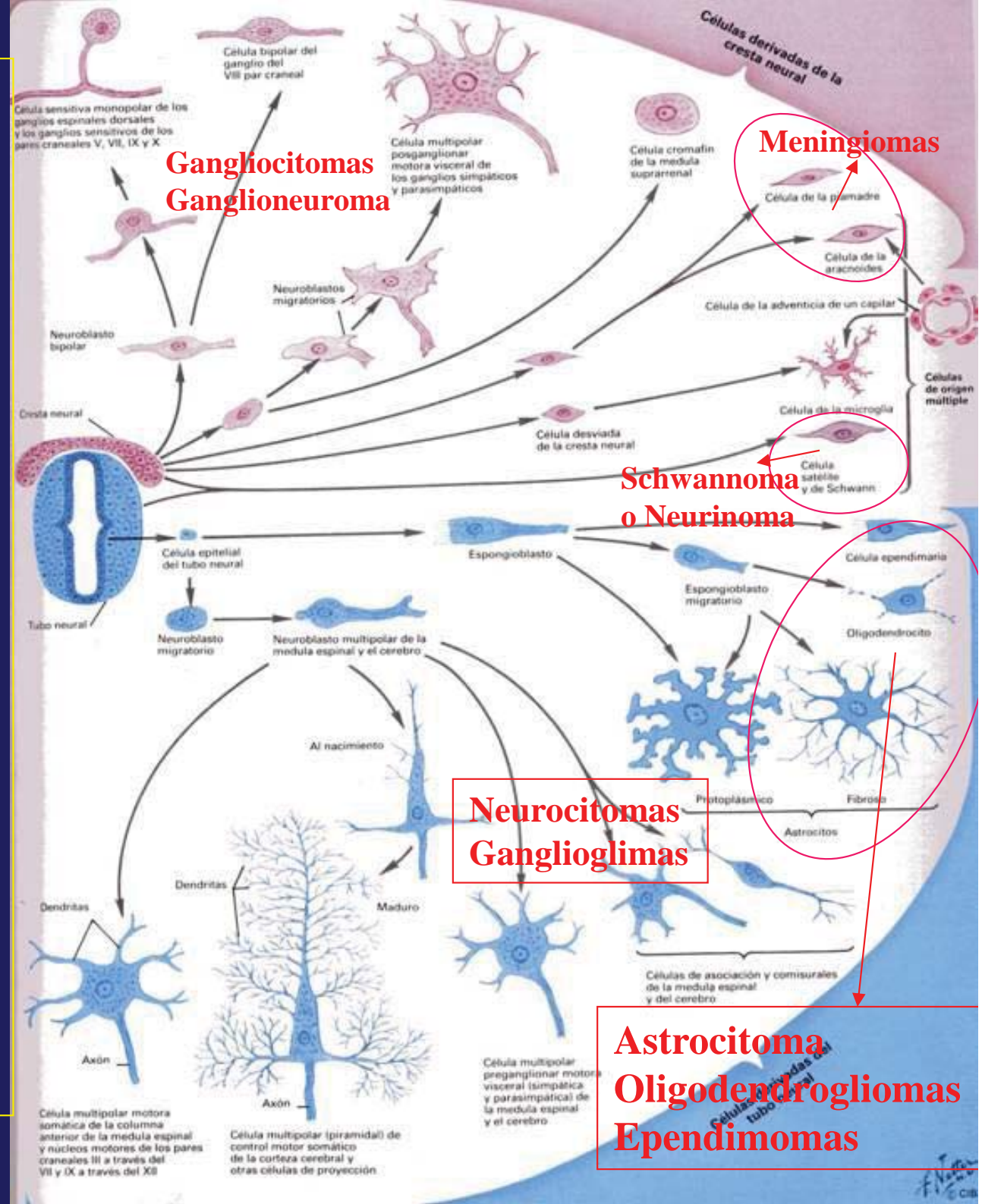
## Variación de la incidencia de los tumores cerebrales primarios en función de la edad



# Histogénesis- Origen embriológico (cresta y tubo neurales) de la diferentes células que generan los Tumores Cerebrales

De las células aracnoideas-piamadre deriva el meningioma, de la célula de Schwann los neurinomas, de los oligodendrocitos, células ependimarias y astrocitos derivan respectivamente los oligodendrogliomas, ependimomas y astrocitomas.

De las células de estirpe neuronal derivan tumores raros como neurocitoma, neuroblastoma, gangliocitomas y ganglioneuromas



# **TUMORES CEREBRALES**

## **Clasificación**

- **PRIMARIOS**

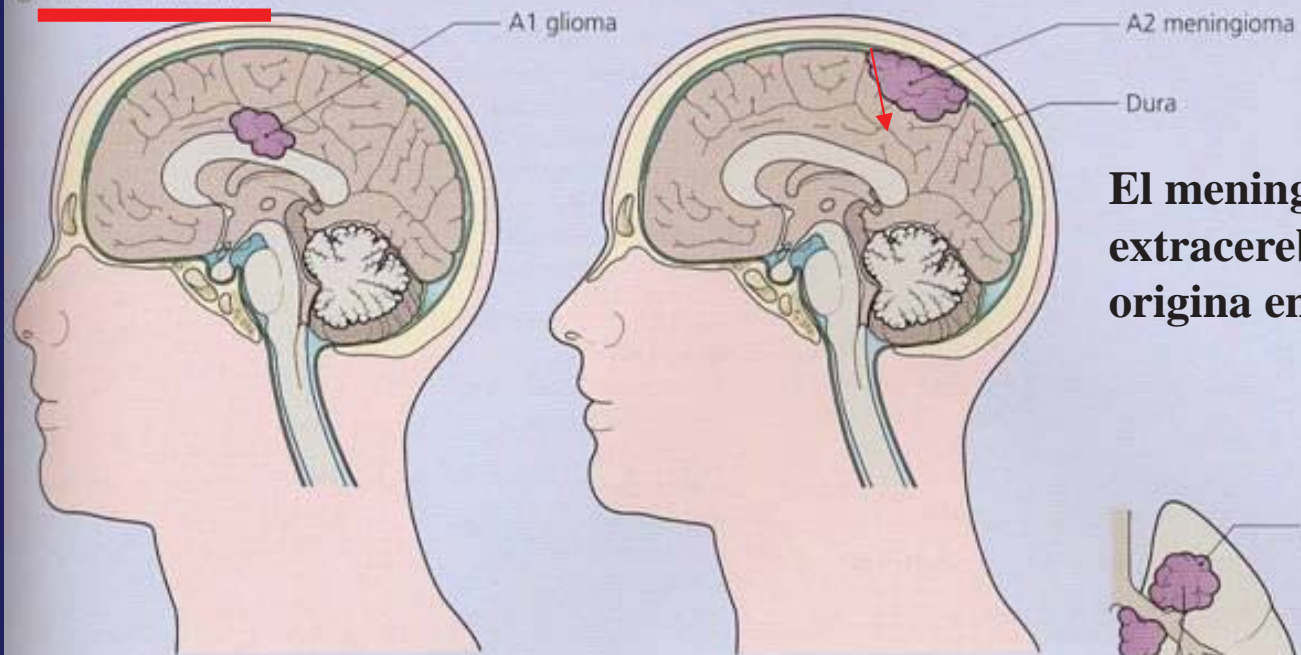
- **A. Neuropiteliales**
  - **Gliomas**
    - Astrocitomas I-IV
    - Oligodendroglioma
    - Ependimoma
    - Plexopapiloma
  - **Tumores neuronales:** Gangliocitoma-ganglioneuroma, neuroblastoma, neurocitoma
  - **Tumor vaina nerviosa (celula Schwann) = Neurinomas**
  - **Pinealomas**
  - **Tumor neuroectodermico primitivo (meduloblastoma)**
- **B. Meningioma** (posiblemente de celulas aracnoideas ?)
- **C. Adenomas hipofisarios** (asientan en la adenohipófisis)
- **D. Tumor células germinales** (germinoma, teratoma: localización pineal)
- **E. Tumores congénitos o de inclusión** (Dermoide, Epidermoide, Craneofaringioma)
- **F. Linfomas** (primarios y secundarios)

- **SECUNDARIOS**

- **Metástasis** (pulmón, mama, riñón, tracto digestivo, etc)
- **Extensión intracraneal de tumores de la base craneal** (cordoma, carcinoma, otros)

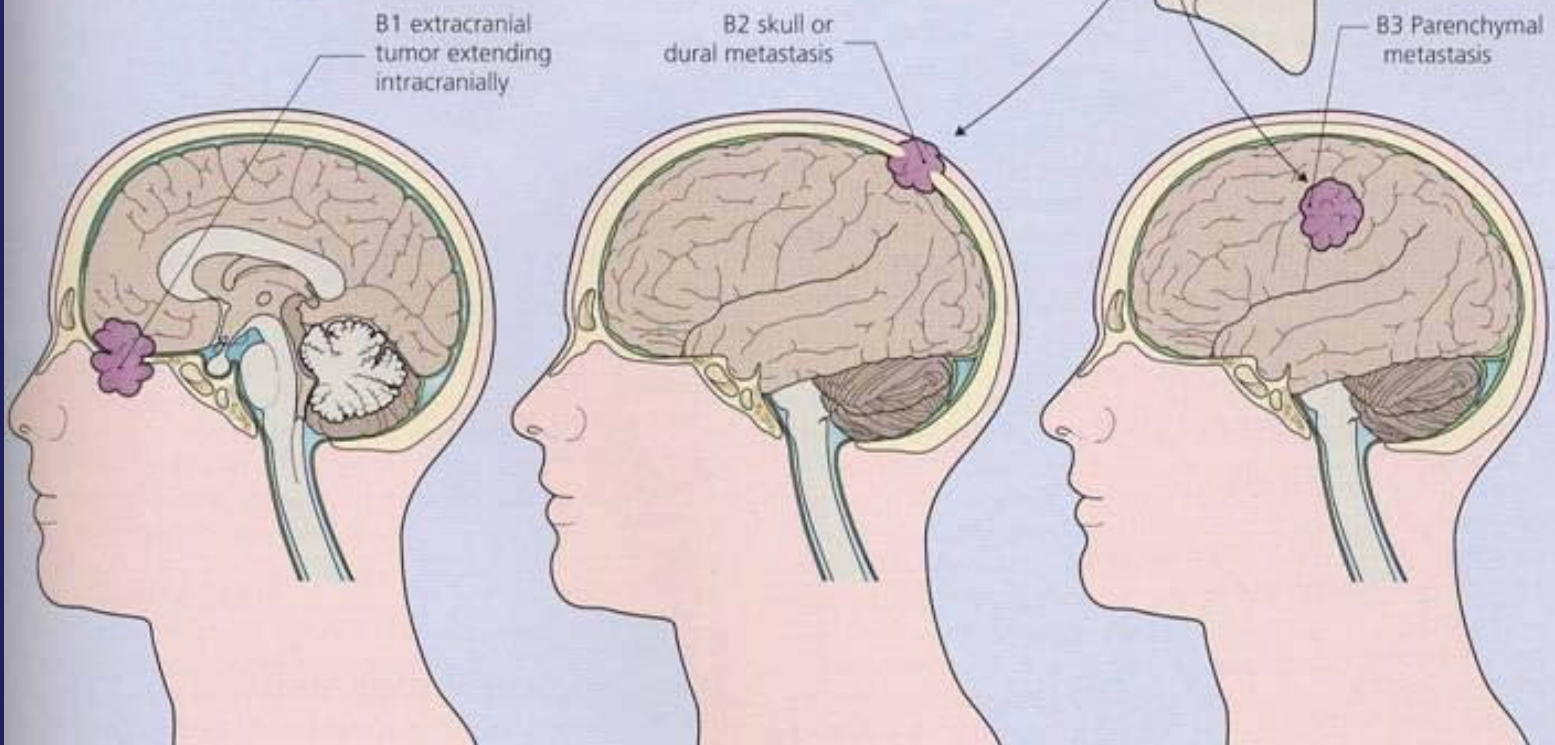


**A Primary brain tumors**



**El meningioma es extracerebral; se origina en la meninge**

**B Secondary brain tumors**





En esta figura se incluyen las metástasis. La proporción de metástasis en series de tumores cerebrales depende de si el hospital en el que se tratan es general (como el Doce), o específicamente oncológico (como el Sloan Ketering de Nueva York por ejemplo); en este último el porcentaje de metástasis es desproporcionadamente alto.

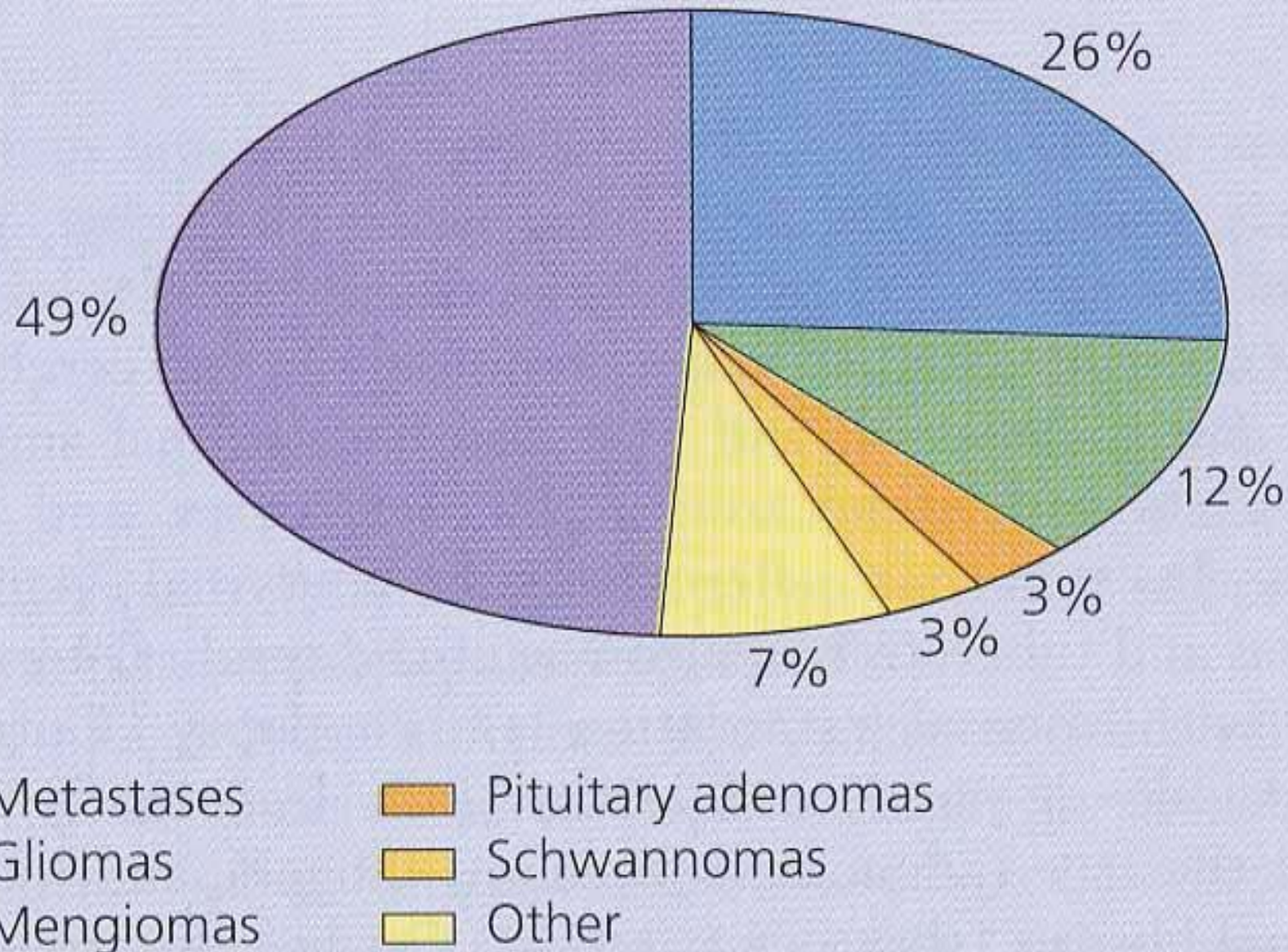
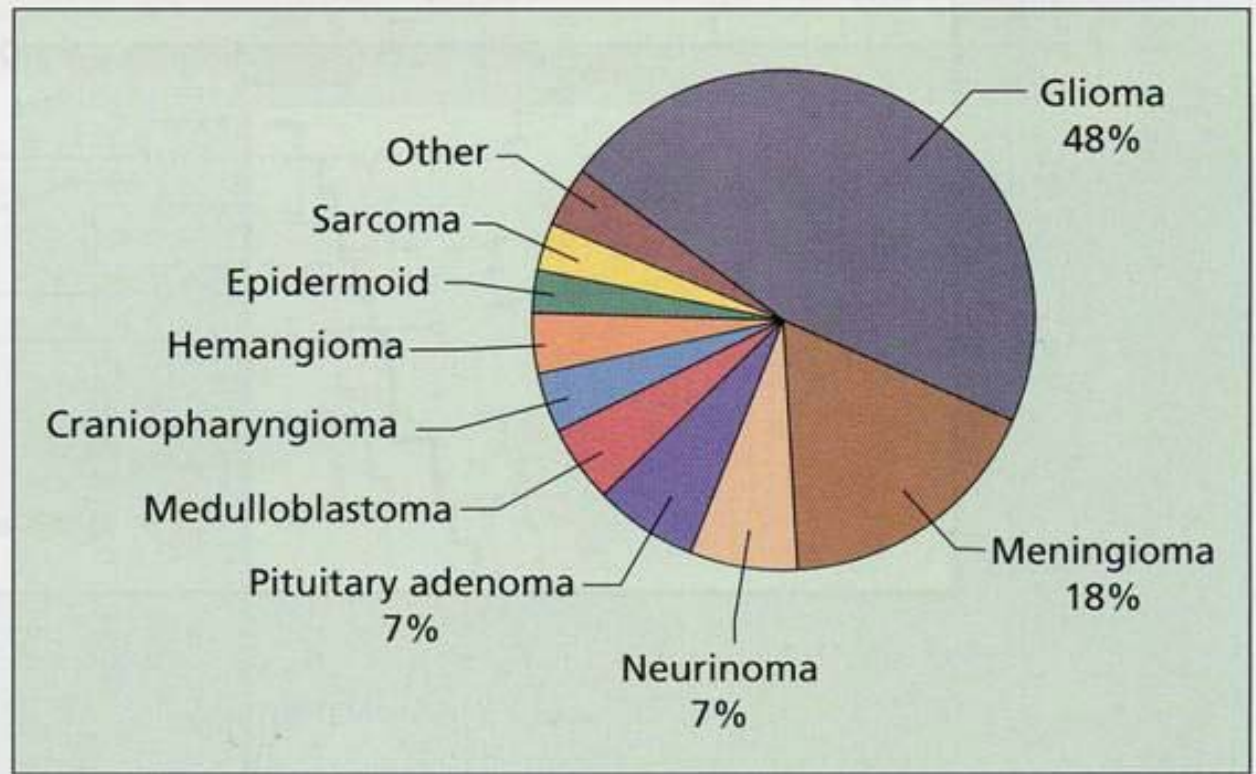


Figure 29.6 Brain tumors by histologic type.



## Frecuencia relativa de los tumores intracraneales (Metastasis excluidas)



**Figure 8-4.** Relative frequency of primary intracranial tumors and gliomas. Gliomas are the most common primary intracranial neoplasm, comprising 48% of all primary intracranial tumors when all age groups are considered. Meningiomas are the second most common primary intracranial tumor. Medulloblastomas are the most common nongliomatous intracranial tumor in children, and thus account for a significant proportion of intracranial tumors when all ages are considered. Other types of intracranial tumors occur less frequently. When gliomas are considered alone, tumors derived from astrocytes are most common. Astrocytic tumors, which include astrocytomas and glioblastomas, account for 71% of all gliomas. Oligodendroglial and ependymal tumors are less common.

This chart includes only primary brain tumors, not intracranial metastases. In some series, intracranial metastases are the most frequent intracranial tumor, and can account for 50% of all intracranial tumors [10]. In autopsied patients with cancer, 20% to 40% have intracranial metastases [11,12]. (Adapted from Evans [13].)





En esta figura se consideran sólo los gliomas; el más maligno es el más frecuente

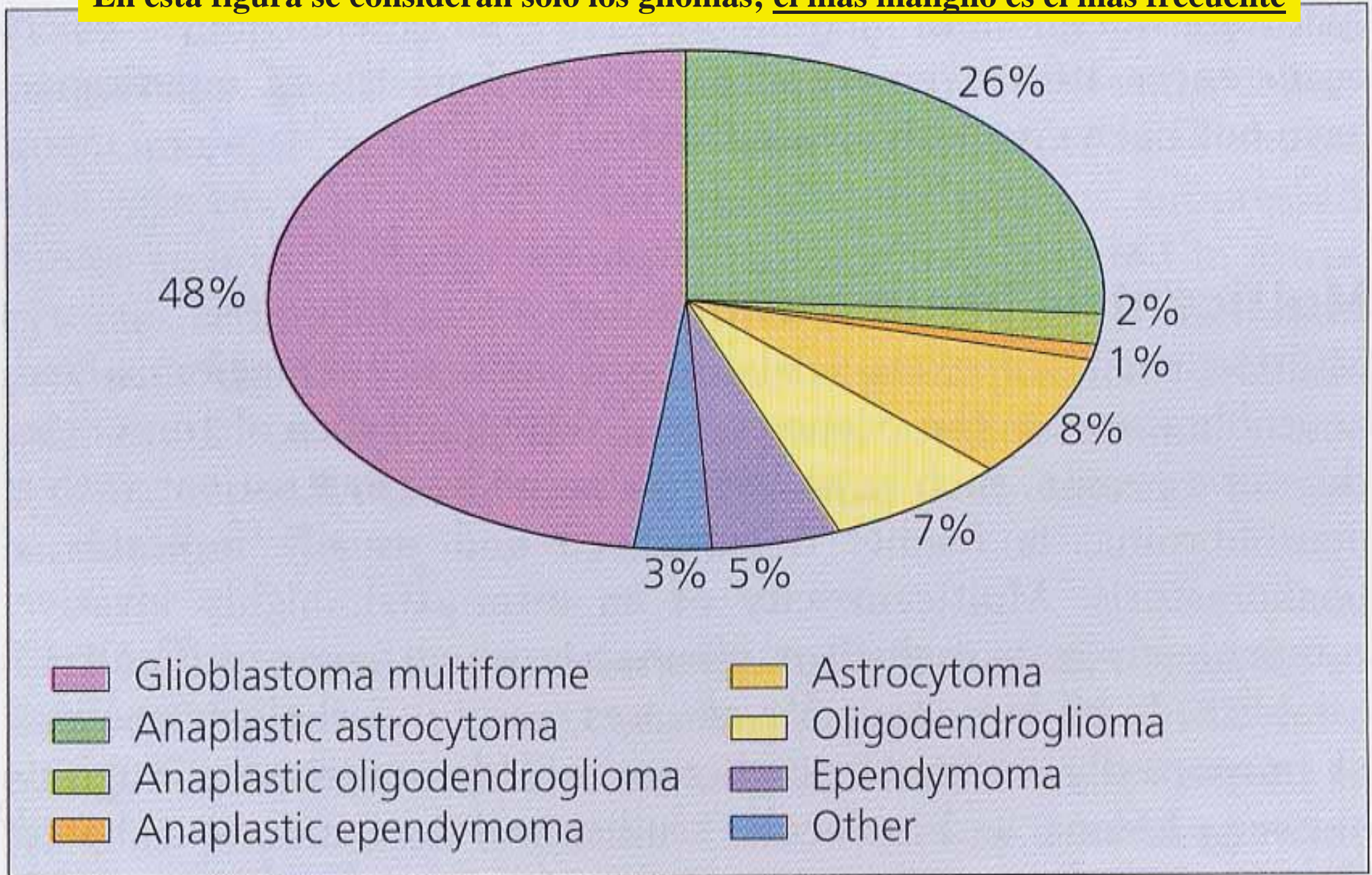


Figure 29.7 Gliomas by histologic type.





# TUMORES CEREBRALES

## Etiologia-Oncogénesis

- **Factores externos**

- Radiación ?, Tóxicos (hidrocarburos, anilinas, etc), Virus (papovirus, adenovirus) Inducción electromagnética (líneas alta tensión, móviles ?)

- **Factores genéticos** (raramente familiares, excluidas las facomatosis = enfermedad de von Hippel-Lindau que produce hemangioblastomas, y la Neurofibromatosis tipo II (enfermedad de von Recklinghausen) que cursa con neurinomas, meningiomas, ependimomas; ambas tienen una transmisión autosómica dominante)

- Anomalías cromosómicas (congénitas, adquiridas = mutaciones)
  - Gliomas, meningiomas, adenomas (Delecciones y alteraciones cromosómicas; 1, 10, 17, 19, 22, otros)

- **Inmunosupresión**

- Linfomas, otros ?

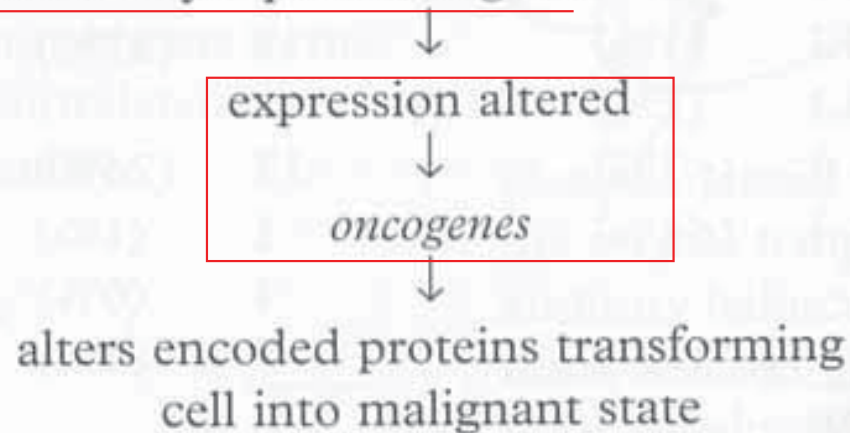
- *Proceso complejo Iniciación  $\Rightarrow$  Promoción*
  - *Proto-oncogenes + mutación y amplificación*
  - Incremento acción **Oncogenes potenciadores** de la mitosis celular (Factores de crecimiento: epidérmico, fibroblástico, derivado del endotelio, el relacionado con las plaquetas, angiogénico, factor de crecimiento nervioso, etc)
  - Disminución acción **Oncogenes supresores** (mutación P53, 1p, 19q)
  - Procesos que sostienen el crecimiento tumoral: a) **Proliferación celular**; b) **Migración celular** (alteración de la matriz extracelular) y c) **Neoangiogénesis**
  - Problema de la generación de diferentes poblaciones celulares tumorales que dificulta la quimioterapia, la inmunoterapia y la terapia génica



## AETIOLOGY OF BRAIN TUMORS

**Genetic factors:** Over recent years, the role of genetic factors in tumour development has gained increasing prominence. Transformation of normal cells to malignant growth probably results from a variety of different processes –

- (a) Normal cell growth and differentiation controlled by – *proto-oncogenes*



## AETIOLOGY (cont'd)

- (b) Inactivation of expression of tumour suppressor genes (e.g. loss of the p53 gene in many patients with low grade astrocytoma).
- (c) Over expression of genes controlling growth factor (e.g. amplification of EGFR in primary glioblastoma).

Clearly defined inherited factors play a minor role. Only 5% of patients have a family history of brain tumour and with the exception of **tuberous sclerosis** (related to the formation of subependymal astrocytomas) and **neurofibromatosis** (linked to an increased incidence of optic nerve glioma and meningioma) do not fall into an obvious autosomal recessive or dominant pattern. Others include von Hippel-Lindau disease, Cowden's disease and Li-Fraumeni syndrome.

**Cranial irradiation:** long term follow-up of patients undergoing whole head irradiation for treatment of tinea capitis and childhood leukemia shows an increased incidence of both benign and malignant tumours – astrocytoma, meningioma.

**Immunosuppression:** increased incidence of lymphoma.

Table 29.7 Cytogenetics of intracranial tumors

	Glioblastoma	Astrocytoma	Oligodendroglioma	Ependymoma	PNETs
Chromosomes	1p, 3, 5, 7, 10p, 10q, 17p, 19q	-4q, 7p, 7q, +10p, 10q, 11q, +11p,	1p, 19q	6q	17
Genes	p53, PTEN, p16	p53	p53, EGFR, PTEN p16		SHH (Sonic hedgehog)

Independientemente de los factores que desencadenen el cambio celular, en la actualidad hay dos hipótesis opuestas o diferentes sobre cual es el proceso íntimo de producción de las células tumorales en los tumores cerebrales:

- Una es la de la **DIFERENCIACION ANORMAL** de las células precursoras en su evolución hacia las células maduras gliales;
- La otra es la de **DESDIFERENCIACION** de estas últimas.



## Oncogénesis del Glioma

Hipótesis de diferenciación anormal como origen de los gliomas. En el paso de célula precursora a célula madura (astro u oligodendrocito) ocurren mutaciones que dan lugar a tumores tanto mas malignos, cuanto más precoces son dichas mutaciones

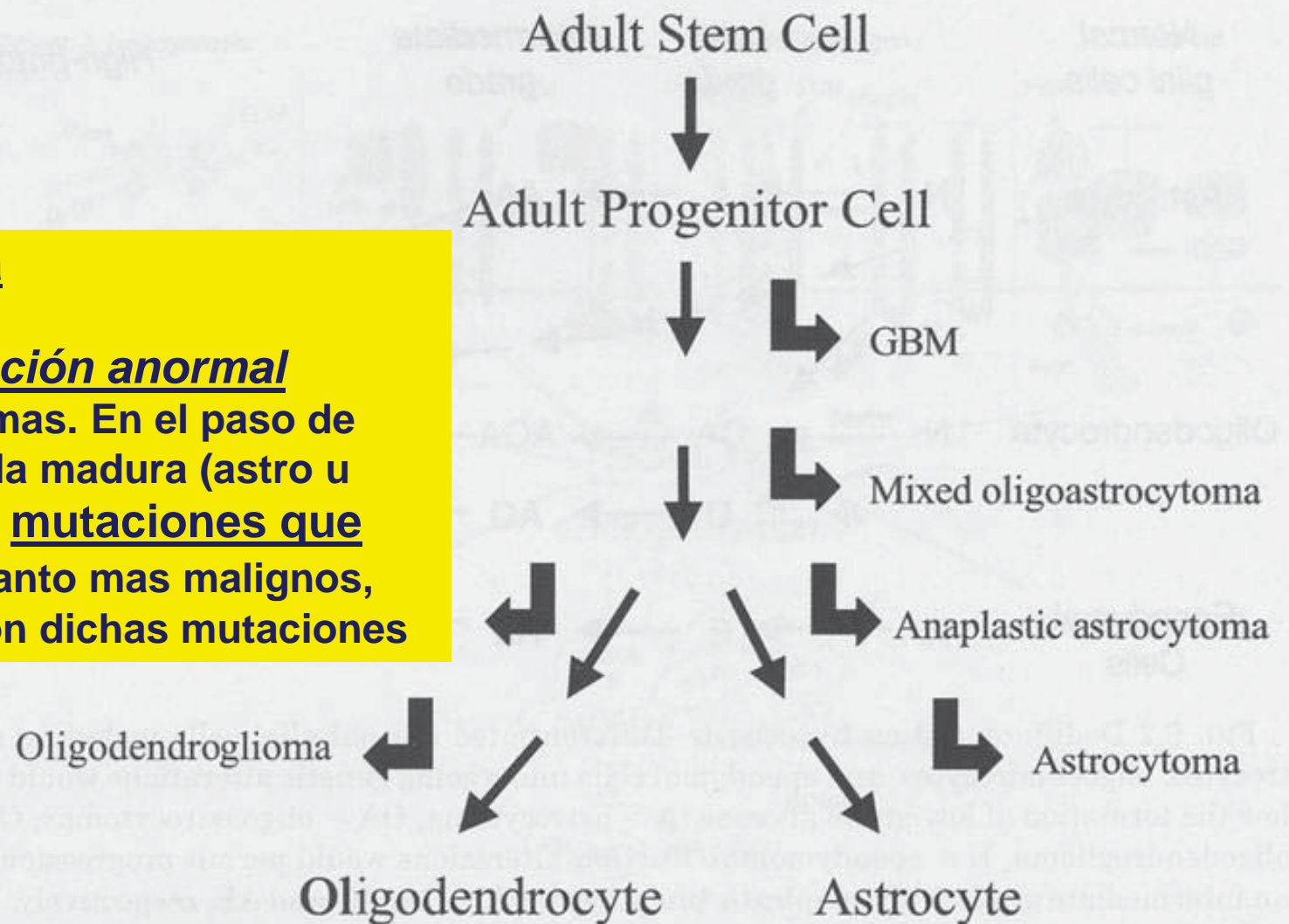
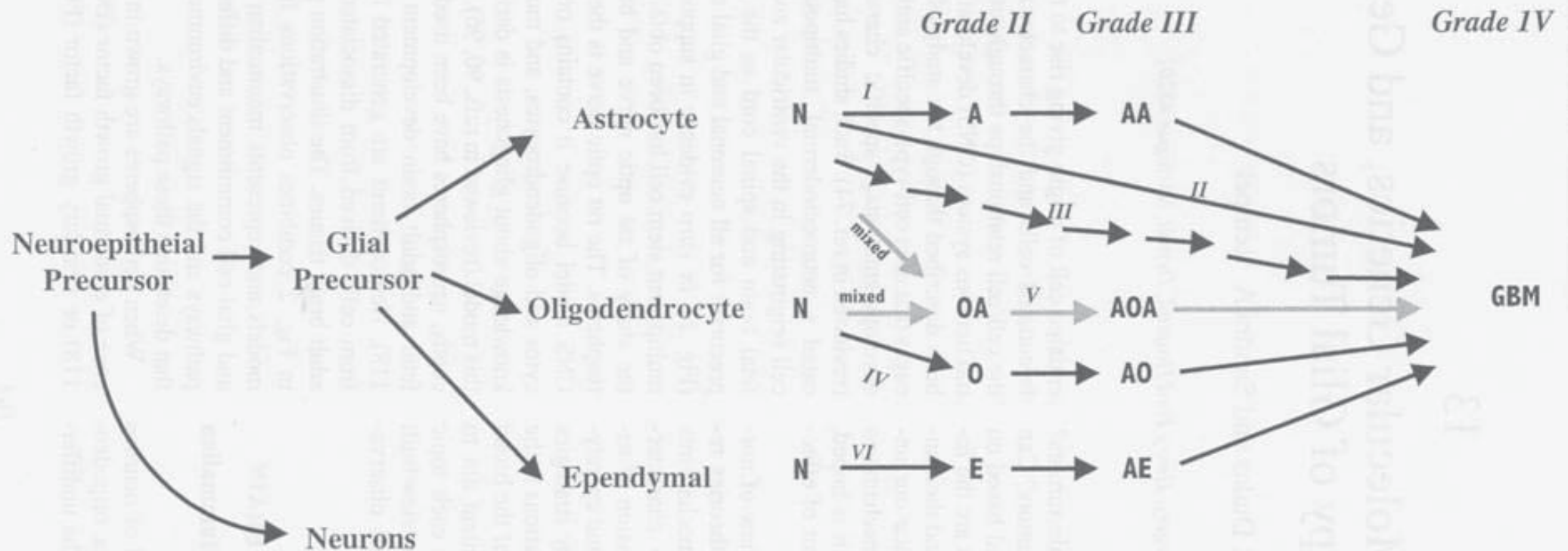


FIG. 6.3: Misdifferentiation hypothesis. Adult multipotential stem cells proliferate, eventually giving rise to adult progenitor cells. A mutation early in the developmental pathway to mature astrocytes or oligodendrocytes would give rise to glioblastoma multiforme (GBM) and mixed oligoastrocytomas. Mutations occurring after the developmental pathway splits giving rise to astrocytes or oligodendrocytes would result in anaplastic astrocytoma or anaplastic oligodendrogliomas. Mutations occurring in cells almost completely differentiated would give rise to the astrocytomas and oligodendrogliomas. Therefore, the further along the differentiation pathway that a mutation occurs in a cell, the more histological resemblance or differentiation there is to the cell it was intended to become. [Adapted with permission. Dudas SP, Rempel SA: Development, molecular ge-



**FIG. 1.** Proposed development of normal brain and brain tumors. A neuroepithelial cell develops into both neurons and glial precursor cells. The glial precursor cell would ultimately give rise to the differentiated astrocytes, oligodendrocytes, and ependymal cells. Genetic alterations in the normal cells of origin (N) would allow the formation of grade II gliomas (A, astrocytoma; OA, oligoastrocytomas; O, oligodendroglioma; E, ependymoma). Further alterations would permit progression into the grade III anaplastic (A) gliomas, AA, AOA, AO, and AE, respectively. And finally, further aberrations would permit the progression of all tumors into the heterogeneous malignant grade IV glioblastoma multiforme (GBM). Pathways I–III represent alternate pathways for astrocytoma progression based on molecular variants. Pathways IV–VI represent progression of oligodendrogliomas, mixed oligoastrocytomas, and ependymomas, respectively.

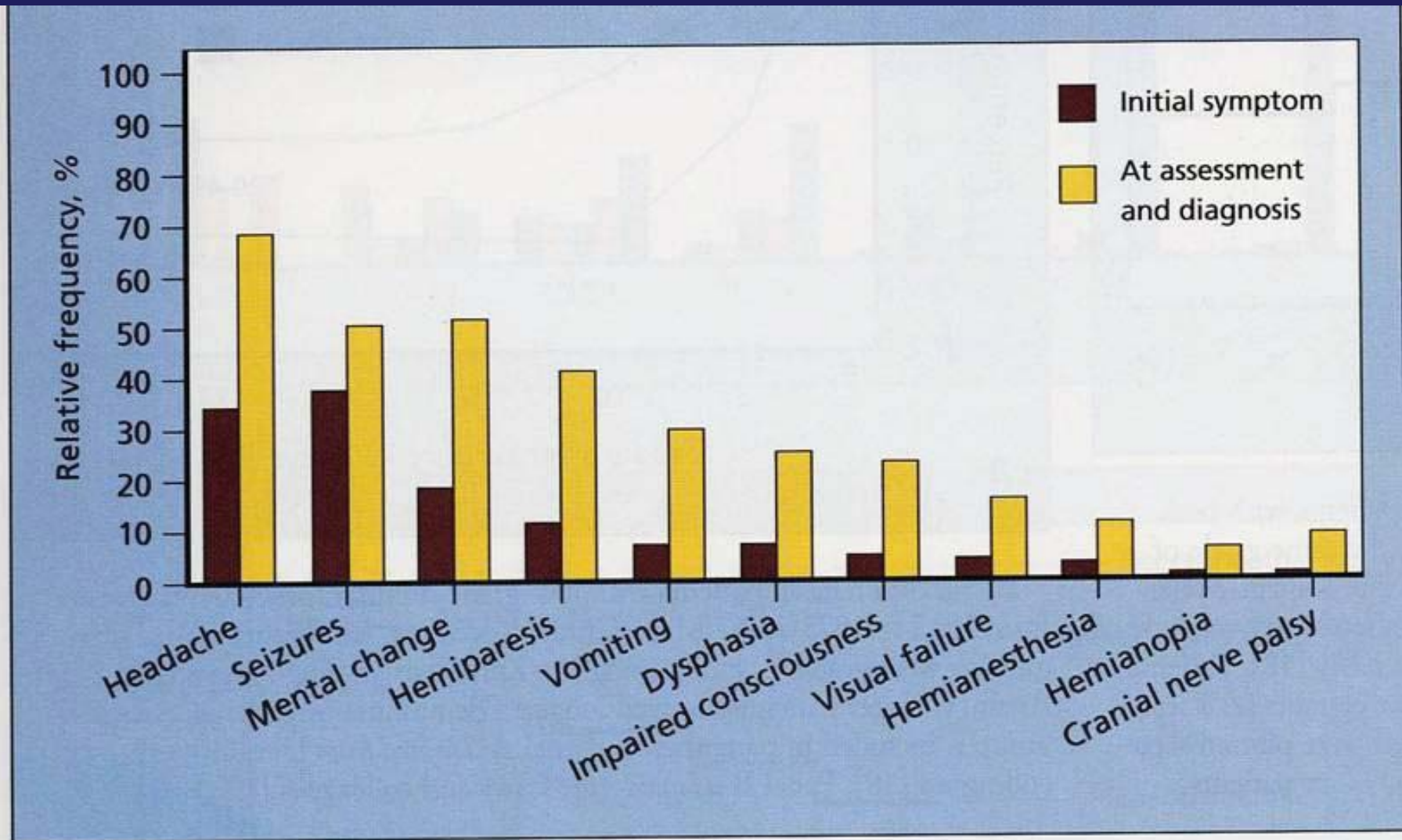
**Oncogénesis del Glioma.** Hipótesis de desdiferenciación como origen de los gliomas: Los tumores se originarían a partir de células normales por alteraciones genéticas inducidas en las mismas; tantas más alteraciones ocurran, tanto mayor será el grado de malignidad del tumor resultante.



# TUMORES CEREBRALES **Clínica Presentación**

- **Deficits focales**
  - Motor, sensitivo, visual, lenguaje, auditivo, ataxia, de funciones superiores (orientación, juicio, raciocinio, memoria), etc
- **Fenómenos “irritativos” = Crisis epilepticas**
  - Generalizadas
  - Focales
- **Síndrome de hipertensión intracraneal**
  - Cefaleas
  - Nauseas y vómitos
  - Diplopia y deficit visual por atrofia óptica
  - Alteración nivel conciencia

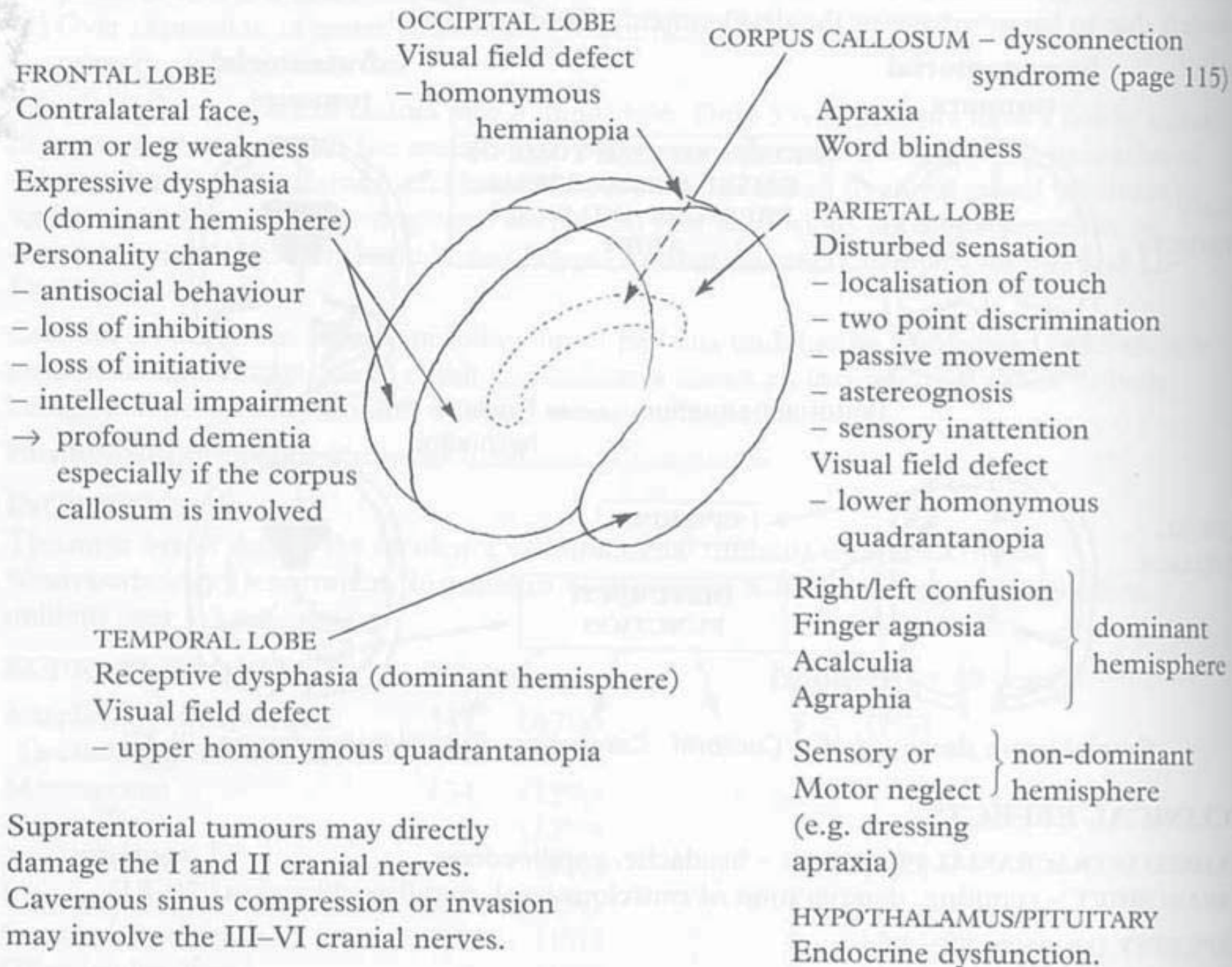
## Síntomas de presentación y síntomas en el momento del diagnóstico en pacientes con tumor cerebral



**Figure 8-10.** Initial symptoms and symptoms at diagnosis in patients with brain tumors. The most common initial symptoms in patients with primary malignant gliomas are headaches (35%) and

# DEFICITS según la localización

**Supratentorial** – see higher cortical dysfunction, pages 107–115





# DEFICITS según la localización

## Infratentorial

### MIDBRAIN/BRAIN STEM

Cranial nerve lesions III–XII

Long tract signs

– motor and sensory

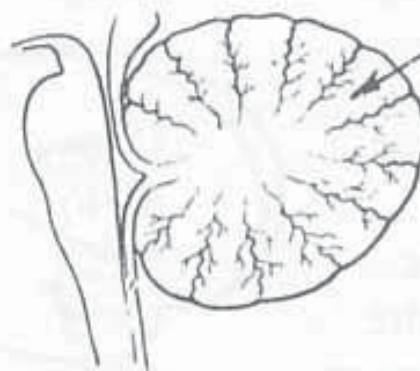
Deterioration of conscious level

Tremor (red nucleus)

Impaired eye movements

Pupillary abnormalities

Vomiting, hiccough (medulla)



CEREBELLUM – see cerebellar dysfunction, pages 178–181

Ataxic gait

Intention tremor

Dysmetria

Dysarthria

Nystagmus

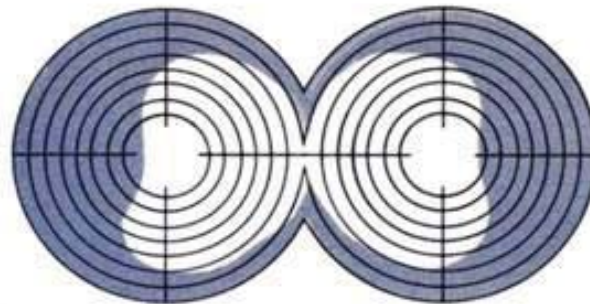
N.B. Intrinsic brain stem tumours in contrast to extrinsic tumours are more likely to produce long tract (motor and sensory) signs early in the course of the disease.

## Algunas manifestaciones frecuentes de los tumores cerebrales

### A. Triada de la presión intracraneal



### B. Manifestaciones focales diversas: TC y angiografía de confirmación



Debilidad motora,  
crisis epilépticas,  
hipostesias o  
todas ellas



Alteraciones  
de los reflejos  
(signo de Babinski)



F. Netter  
M.D.  
© CIBA



## Tumores cerebrales en niños (continuación)

### Astrocitoma quístico del cerebelo



Niño con ataxia,  
marcha amplia,  
tendencia a la  
caída, cefaleas  
y vómitos

Quiste abierto  
para poner  
de manifiesto  
un tumor nodular

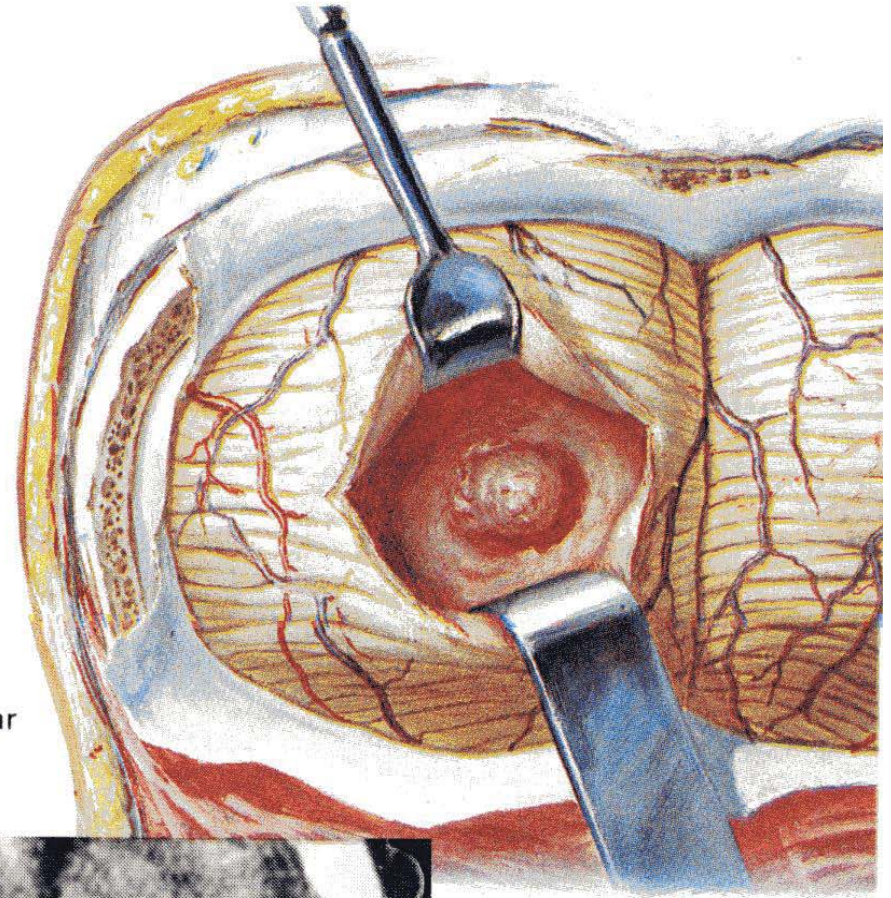


Imagen de TC  
que muestra tumor  
quístico del  
cerebelo con nódulo

F. Netter  
M.D.  
© CIBA



## Glioma del tronco cerebral



Niño con parálisis  
de los pares craneales  
VI y VII en el lado  
del tumor y paresia  
de los miembros  
contralaterales

Glioma que distorsiona  
el tronco cerebral  
y los pares craneales  
VI, VII y VIII

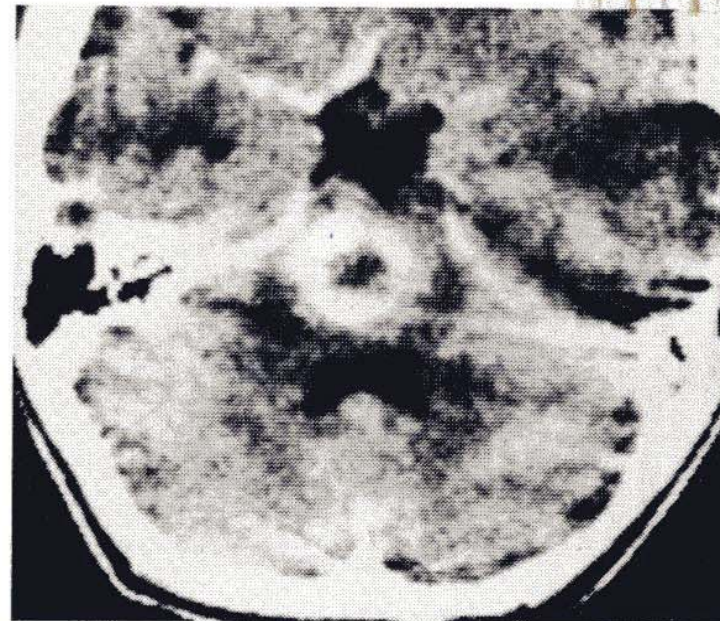
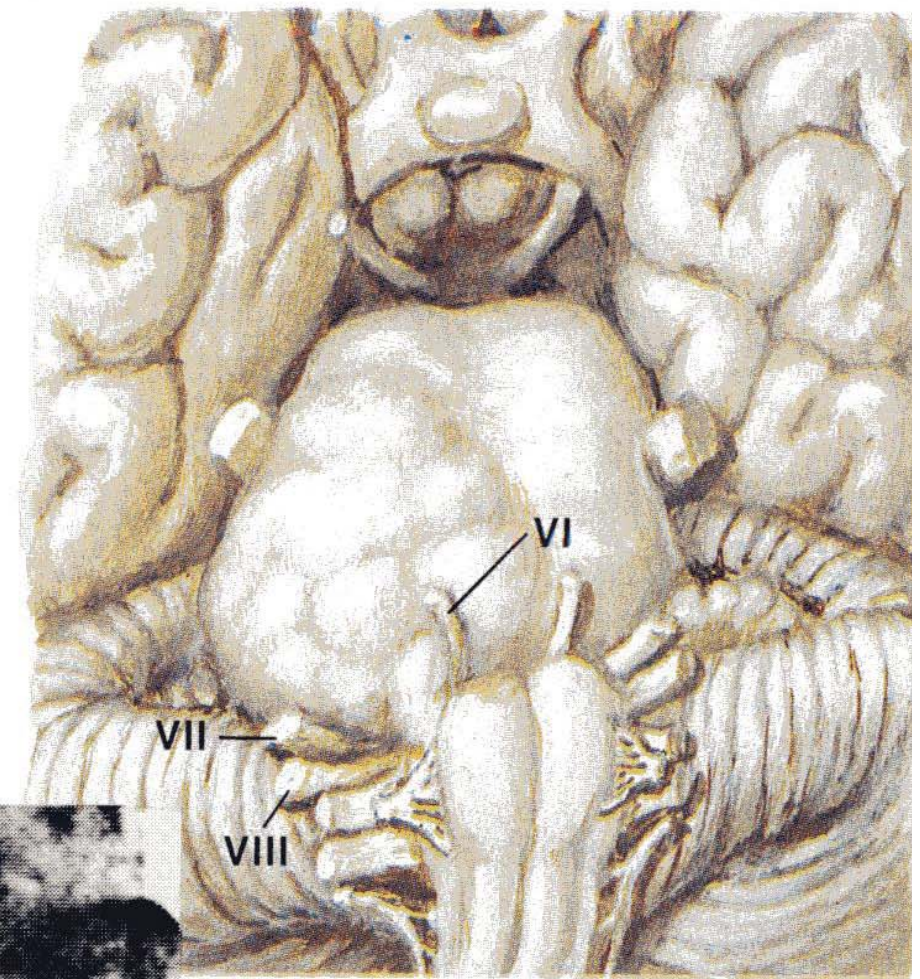
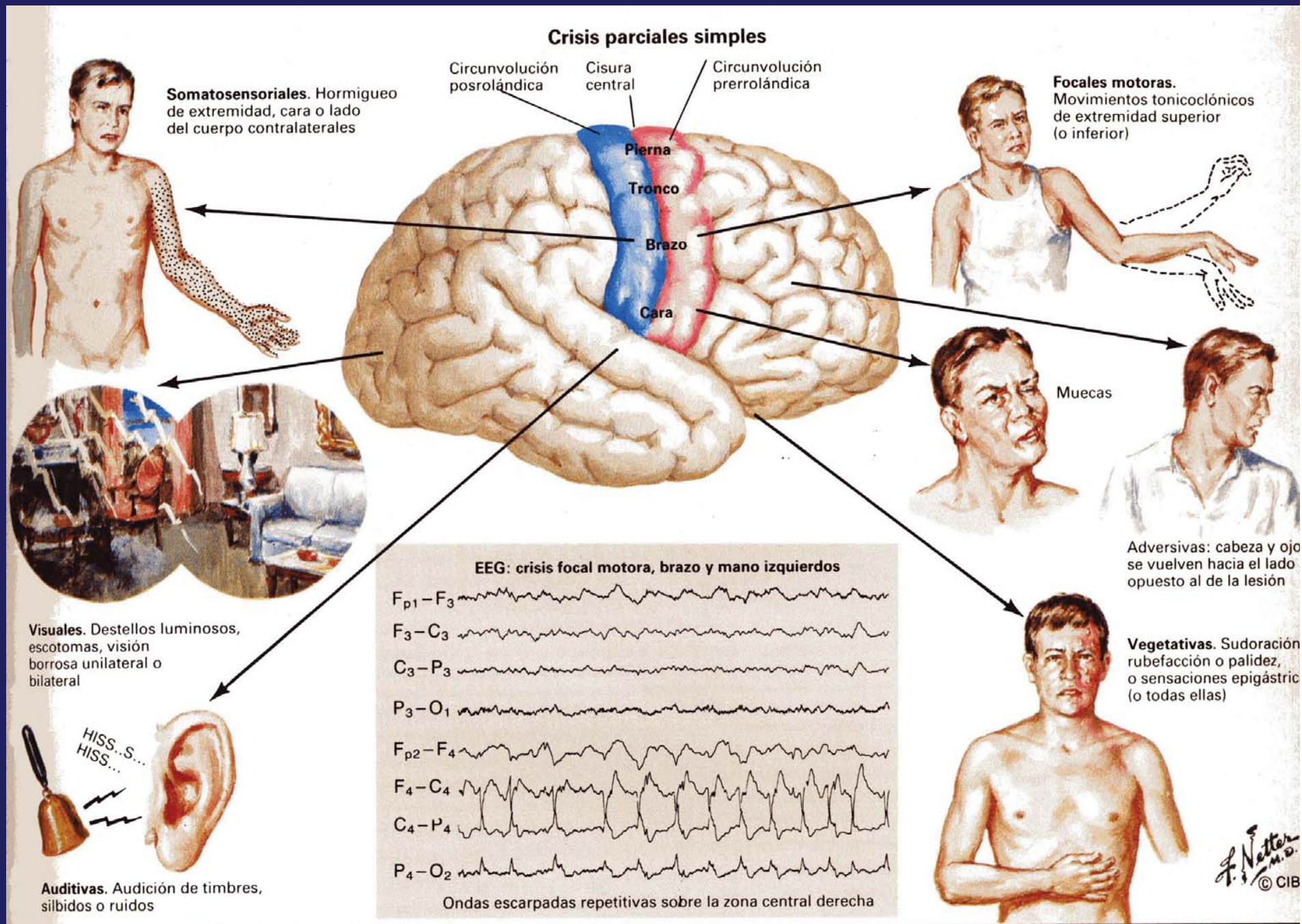


Imagen de TC en la que un tumor  
de la protuberancia penetra en la  
cisterna por delante y en el  
IV ventrículo por detrás

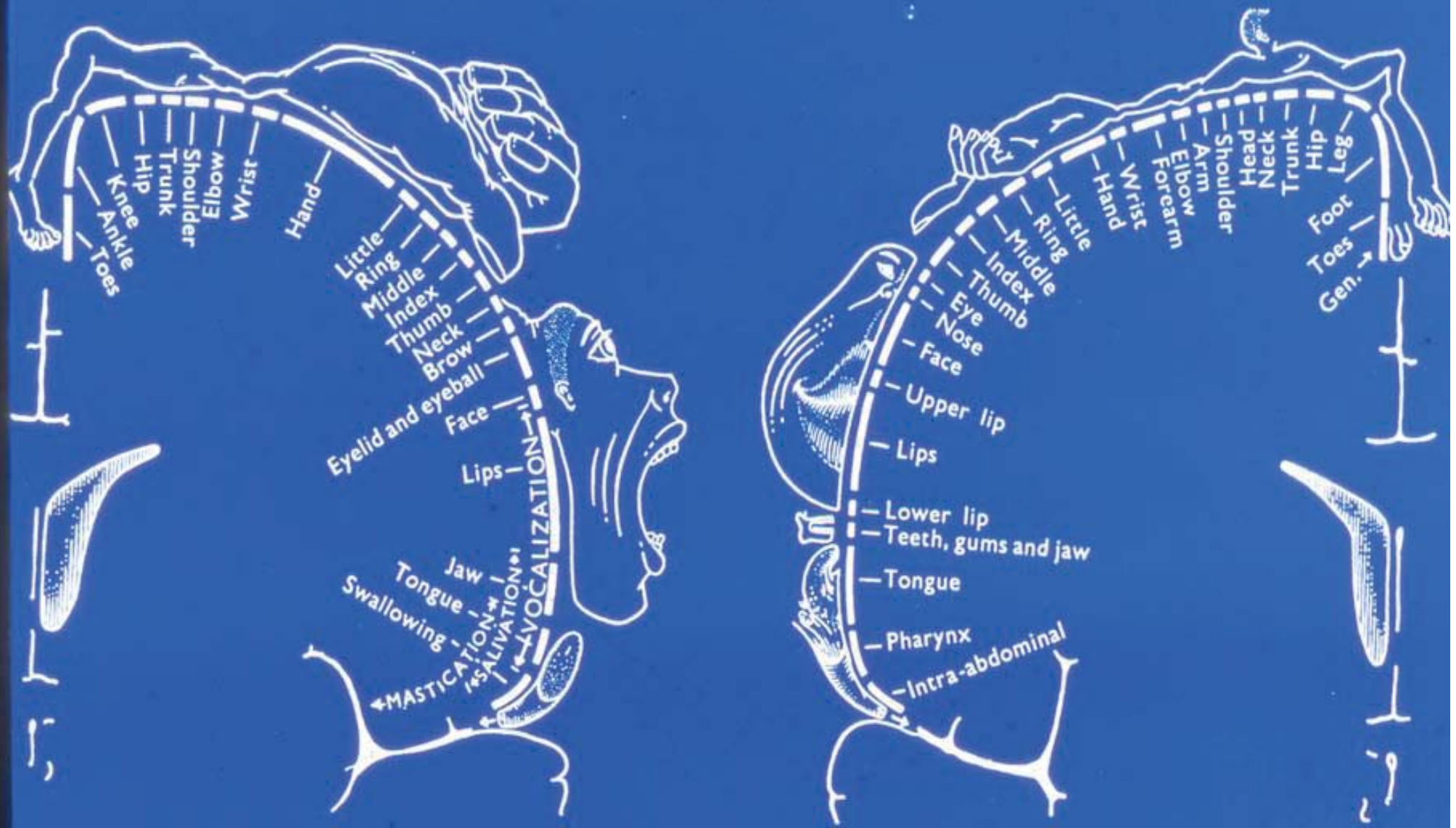


# Crisis parciales simples



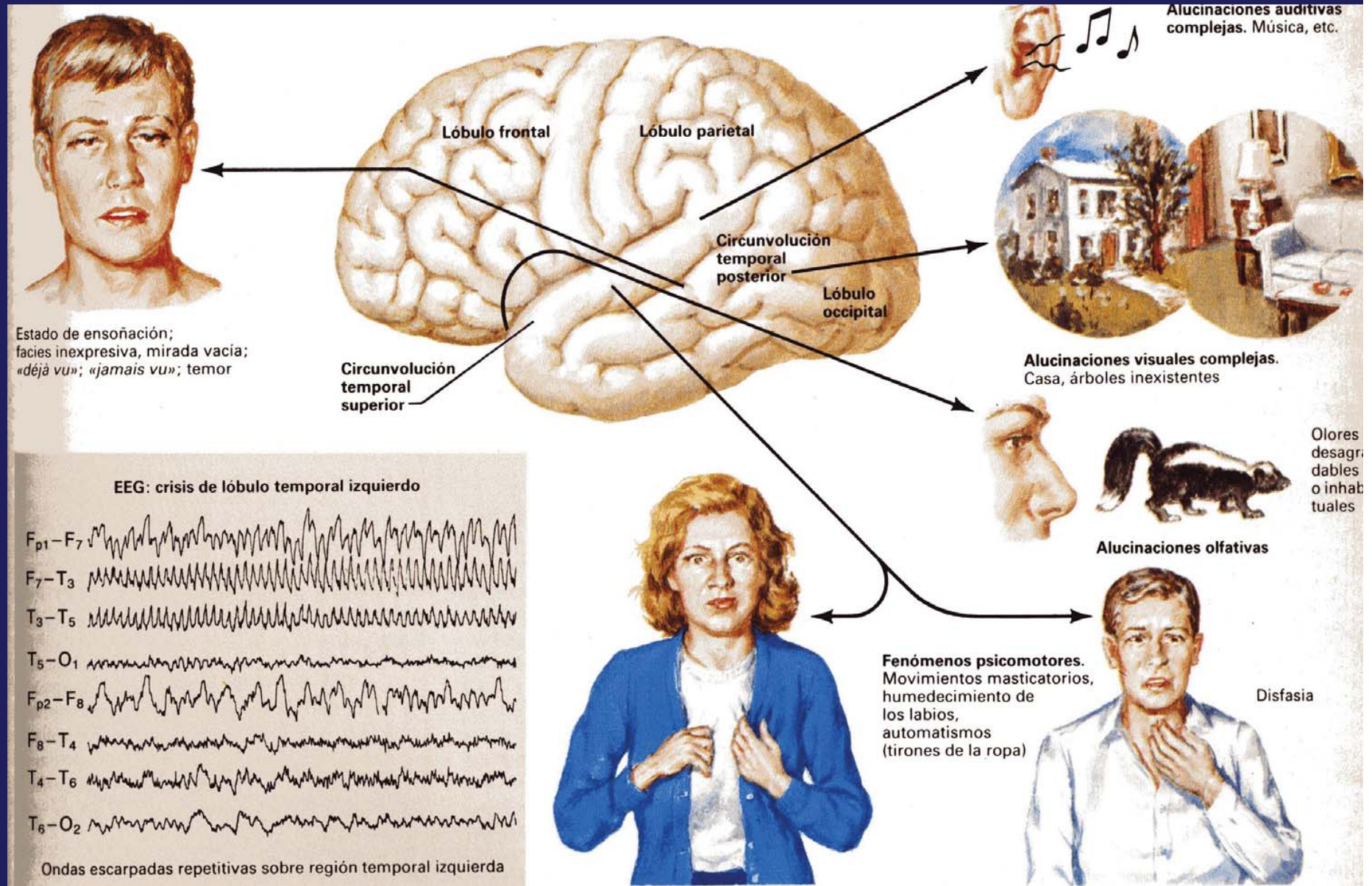


**Representación neuronal motora y sensitiva en las cortezas correspondientes pre y retrorrolandica de las diversas partes del cuerpo, que explica la propagación de las crisis focales motoras y sensitivas. El tamaño de las partes del homunculo refleja el numero de neuronas dedicadas a mover dichas regiones corporales o a percibir la sensibilidades en las mimas**





# Crisis Parciales Complejas





# Crisis de ausencia (lóbulo temporal)

Crisis de ausencia (pequeño mal)

Entre las crisis, paciente normal



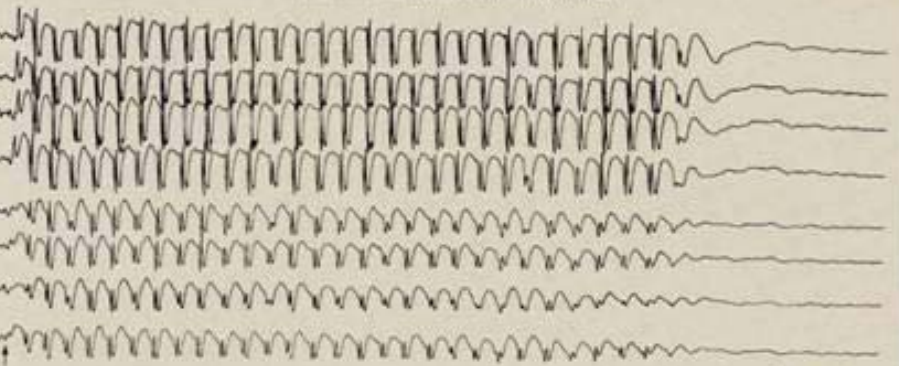
Crisis de ausencia: mirada perdida, ojos que giran hacia arriba, aleteo palpebral (3/seg), cese de la actividad, arreactividad



EEG normal entre las crisis

F<sub>p1</sub>-A<sub>1</sub>  
F<sub>p2</sub>-A<sub>2</sub>  
F<sub>3</sub>-A<sub>1</sub>  
F<sub>4</sub>-A<sub>2</sub>  
C<sub>3</sub>-A<sub>1</sub>  
C<sub>4</sub>-A<sub>2</sub>  
P<sub>3</sub>-A<sub>1</sub>  
P<sub>4</sub>-A<sub>2</sub>

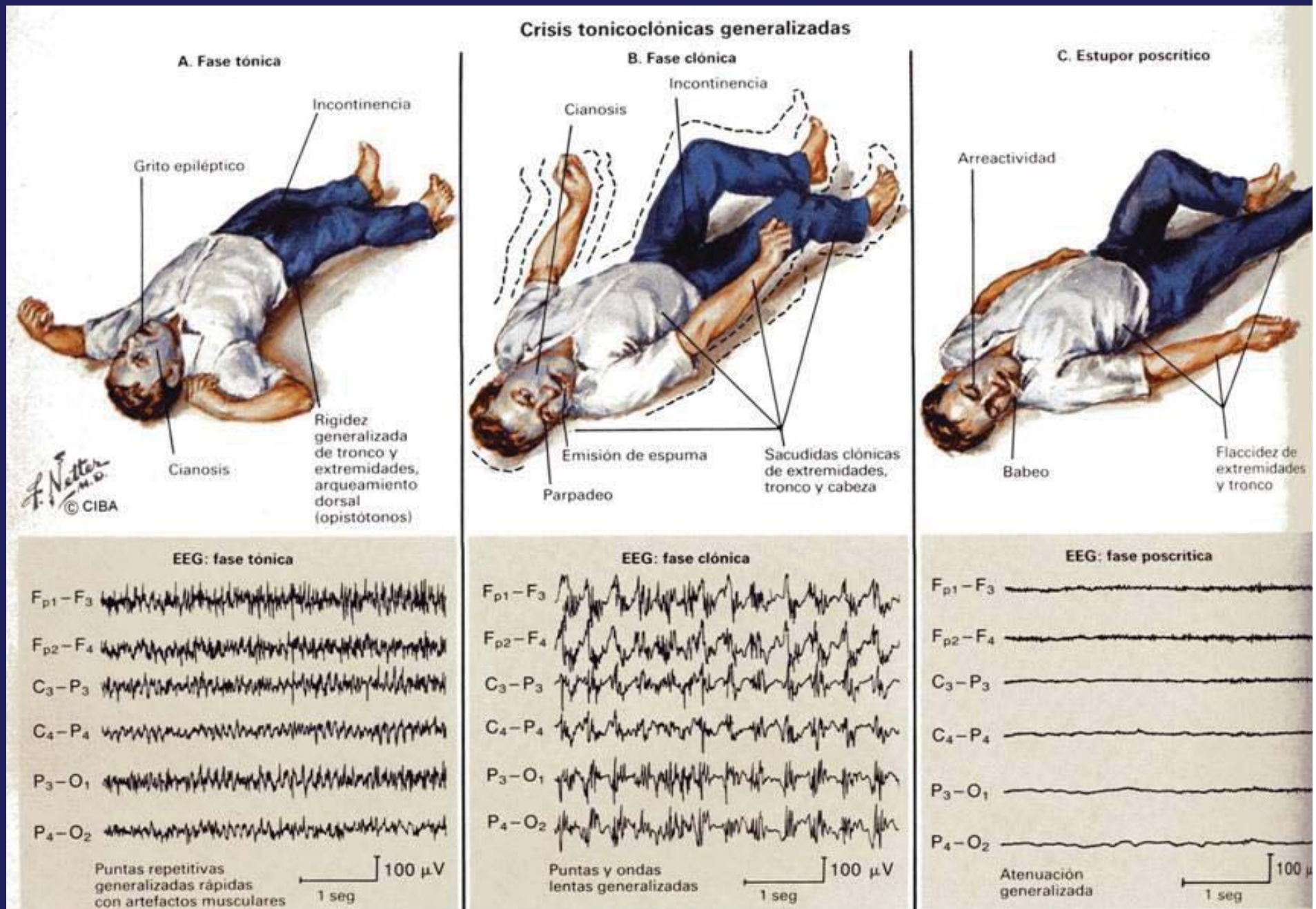
Crisis de ausencia  
(salvas de punta-onda generalizadas, 3/seg)



El paciente no reacciona, parpadea



# Crisis tónico-clónicas generalizadas



# **TUMORES CEREBRALES**

## **Diagnóstico**

- **Exploración Clínica**

- Nivel de conciencia y Funciones superiores
- Pares craneales (incluido Fondo de Ojo)
- Tono-Fuerza-Sensibilidades-Reflejos OT y reflejos patológicos
- Coordinación motora, Signo de Romberg y Marcha

- **TC y Resonancia Magnética**

- Localización y multiplicidad (lesión única vs múltiple)
- Presencia efecto masa (tumor + edema cerebral)
- Desplazamientos línea media y presencia de hernias cerebrales
- Presencia de hidrocefalia
- Apariencia en el estudio con contraste (homogéneo vs heterogéneo)

- **PET (positron emission tomography)**

- **RM espectroscopia-perfusión (grado tumoral)**

- **RM funcional (localizadora de áreas funcionales = motora, lenguaje ⇒ mapeo areas funcionales para mejorar planificación quirúrgica y evitar la producción de deficits inducidos por la cirugía)**

# MANEJO DIAGNOSTICO TUMORES CEREBRALES

Aunque la sensibilidad y especificidad del TC y la RM en el diagnóstico de los tumores intracraneales son muy altas (>85%), con frecuencia es necesario distinguirlos de lesiones infecciosas, hemorrágicas o de otro tipo

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INTRACRANIAL MASS LESIONS (other than tumour)

**Vascular** – haematoma  
– giant aneurysm  
– arteriovenous malformation  
– infarct with oedema  
– venous thrombosis.

**Trauma** – haematoma  
– contusion.

**Infection** – abscess  
– tuberculoma  
– sarcoidosis  
– encephalitis.

**Cysts** – arachnoid  
– parasitic (hydatid).



## CT scanning

### SITE

e.g. frontal, occipital

- *extrinsic*: outwith brain substance, e.g. meningioma
- *intrinsic*: within brain parenchyma, e.g. astrocytoma.

### MASS EFFECT

- midline shift.
- ventricular compression.
- hydrocephalus (secondary to 3rd ventricular or posterior fossa lesion).
- obliteration of basal cisterns



Effect on adjacent bone i.e.  
if meningioma → hyperostosis

Single or multiple lesions  
if multiple → metastasis

Effect of contrast enhancement  
e.g. none – low grade astrocytoma  
irregular – malignant astrocytoma  
homogeneous – meningioma

**HIGH DEFINITION SCANS** (1 mm slice width) – useful in the detection of pituitary, orbital and posterior fossa tumours.

**CORONAL AND SAGITTAL  
RECONSTRUCTION**

**DIRECT CORONAL SCANNING**

} – useful in demonstrating the vertical extent of a tumour and its relationship with other structures, especially when intraventricular or arising from the pituitary fossa or skull base.

## MANEJO DIAGNOSTICO TUMORES CEREBRALES

**MRI** Note: SITE, MASS EFFECT and LESION MULTIPLICITY as for CT scanning.

Of particular value in demonstrating tumours around the skull base, cranio-cervical junction and the brainstem.

Flow voids show the relationship of adjacent blood vessels to the tumour.

*Coronal and sagittal* scanning provide additional information, showing the exact anatomical relationship of the tumour to the sulci and gyri, the ventricles, the falx and the tentorium cerebelli.



T1 weighted MRI with gadolinium showing a haemangioblastoma involving the medulla.

*Paramagnetic enhancement:* intravenous gadolinium increases sensitivity of detection and clarifies the site of origin, i.e. intrinsic or extrinsic, and may delineate the border between tumour and surrounding oedema.

*Single or multiple lesions:* MRI appears more sensitive than CT scanning in identifying small tumours and improves the detection of multiple lesions, e.g. metastasis.

- **Macroscópico**

- Infiltrante del parénquima (Gliomas)
- No infiltrante o extracerebral (compresión córtex  $\Rightarrow$  Meningioma, Epidermoide, Neurinoma, etc)

- **Microscópico**

- Benigno (aumento densidad celular sin polimorfismo nuclear ni mitosis)
- Maligno (Polimorfismo nuclear, mitosis, proliferación endotelial, necrosis)

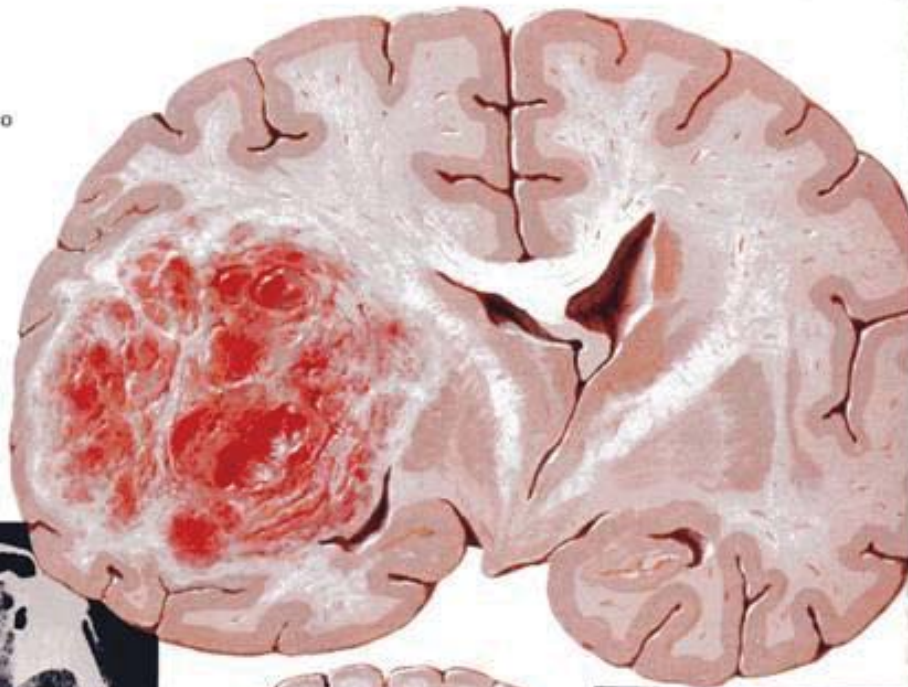


# Visión macroscópica crecimiento de tumor intrínseco e infiltrante (glioma) y extrínseco (meningioma)

## Gliomas

Gran glioblastoma multiforme hemisférico con zonas centrales de necrosis. Cerebro desviado hacia el lado contrario

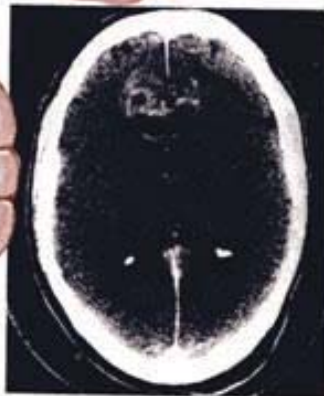
TC que muestra un tumor similar al representado arriba a la derecha



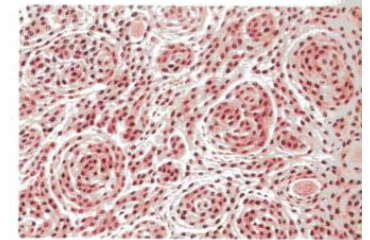
Biopsia cerebral estereotáctica utilizando el marco de Gouda modificado



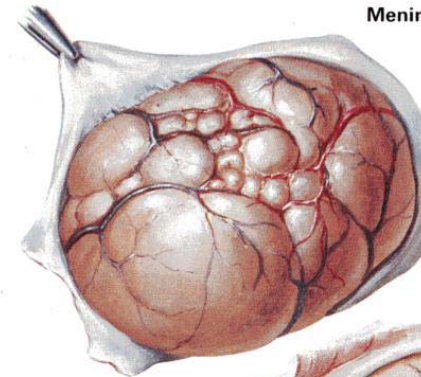
Sección coronal y TC de un glioma del cuerpo calloso



## Meningiomas



Corte histológico en el que se aprecian formaciones en espiral



Meningioma con duramadre adherida extirpado del cerebro, que deja un lecho hundido

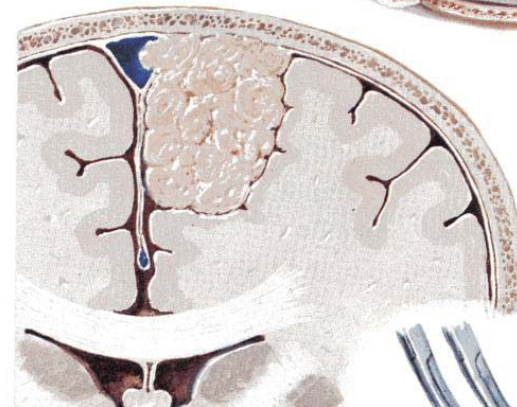


Imagen de TC de un meningioma que afecta el

# GLIOMAS



# Grados de malignidad de los astrocitomas en cuatro clasificaciones. Se usa más la de la Organización mundial de la salud (WHO)

Kernohan	Ringertz/Burger	WHO	Daumas-Duport-Scheithauer
		<b>Aprender esta</b>	Histologic features: pleomorphism, mitoses, vascular proliferation, necrosis
<b>1</b> Normal-appearing astrocytes without anaplasia	<b>Astrocytoma</b> Mild pleomorphism and hypercellularity; mitoses and vascular proliferation rare	<b>I</b> Pilocytic astrocytoma <i>Pilocítico</i>	<b>1</b> No features present (negligibly rare)
<b>2</b> Most cells show mild anaplasia with no mitosis		<b>II</b> Diffuse growth of well- differentiated astrocytes <i>Astrocitoma isomorfo</i>	<b>2</b> One feature present (pleomorphism)
<b>3</b> Moderate anaplasia of 50% of cells; mitoses present; vascular proliferation and necrosis may be seen; foci of hypercellularity	<b>Anaplastic astrocytoma</b> Moderate pleomorphism and hypercellularity; increased mitoses, vascular proliferation common	<b>III</b> Anaplastic features present: pleomorphism, increased mitoses, vascular proliferation <i>Astrocitoma anaplásico</i>	<b>3</b> Two features present (usually pleomorphism and mitoses)
<b>4</b> Most cells show marked anaplasia; numerous mitoses; vascular proliferation and necrosis may be prominent	<b>Glioblastoma multiforme</b> Features of anaplastic astrocytoma plus zones of necrosis	<b>IV</b> Undifferentiated or primitive-appearing cells predominate <i>Glioblastoma</i>	<b>4</b> Three or four features present (pleomorphism, mitoses, and vascular proliferation and/or necrosis)

**Figure 8-35.** Comparison of histologic grading systems for astrocytomas. Astrocytic tumors are the most common glial neoplasms. Several classification systems for primary infiltrating central nervous system (CNS) astrocytic tumors have been proposed, each of which has advantages and limitations [57]. The grading systems compared are the Kernohan, Ringertz-Burger [57,58,59], World Health Organization (WHO) [55,56], and Daumas-Duport-Scheithauer [60] grading systems. Histologic features of anaplasia that form the basis of current classification systems include degree of cellularity, mitoses, nuclear pleomorphism, endothelial proliferation, and necrosis.

The Kernohan [58] and Daumas-Duport [60] histologic classification system for astrocytic tumors are both four-grade systems. The other commonly used classification systems [57,61,59], and the WHO Histologic Typing Tumors of the Central Nervous System, whose classification scheme is used in this chapter [55,56], differ in the relative significance they assign to each histologic feature, and attempt to divide infiltrating astrocytomas into three categories. The overlap of Kernohan grade 2 and 3 astrocytomas with tumors that would be graded as 1 to 4 in other systems is illustrated with arrows (Adapted from Coons and colleague [62]; with permission.)



Intrinsic tumours arise within the brain substance.

## **ASTROCYTOMA** (and glioblastoma multiforme)

Astrocytomas may occur in any age group, but are commonest between 40 and 60 years.

Male:female = 2:1

*Primary sites:* Found in equal incidence throughout the frontal, temporal, parietal and thalamic regions, but less often in the occipital lobe. Microscopic classification defines 4 grades (Kernohan I–IV), but this is of limited accuracy. A more practical description for the clinician divides tumours into either ‘malignant’ or ‘low grade’.

### **Anaplastic astrocytoma/glioblastoma multiforme**

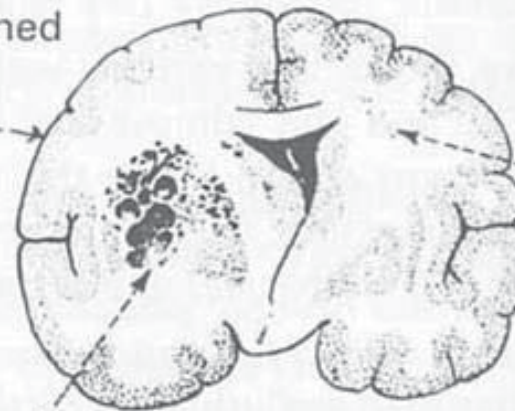
Anaplastic astrocytomas (grade III) and glioblastoma multiforme (grade IV) constitute about 40% of all primary intracranial tumours. Glioblastoma occurs 4x more commonly than anaplastic astrocytoma. Peak age incidence is 53 years and 40 years respectively. These tumours widely infiltrate adjacent brain; growth is rapid. At autopsy, microscopic examination often reveals direct spread to multiple distant sites.

*Genetic analysis* differentiates ‘primary’ glioblastoma arising de novo (e.g. amplification of EGFR gene, loss of p16, mutation of PTEN and loss of heterozygosity of 10q), from a ‘secondary’ glioblastoma where dedifferentiation has occurred from a lower grade tumour (loss of p53).

### “High grade” astrocytoma MALIGNANT ASTROCYTOMA

Overlying  
gyri  
flattened  
and  
pale

Necrotic  
areas may  
coalesce  
and form  
cystic  
cavities

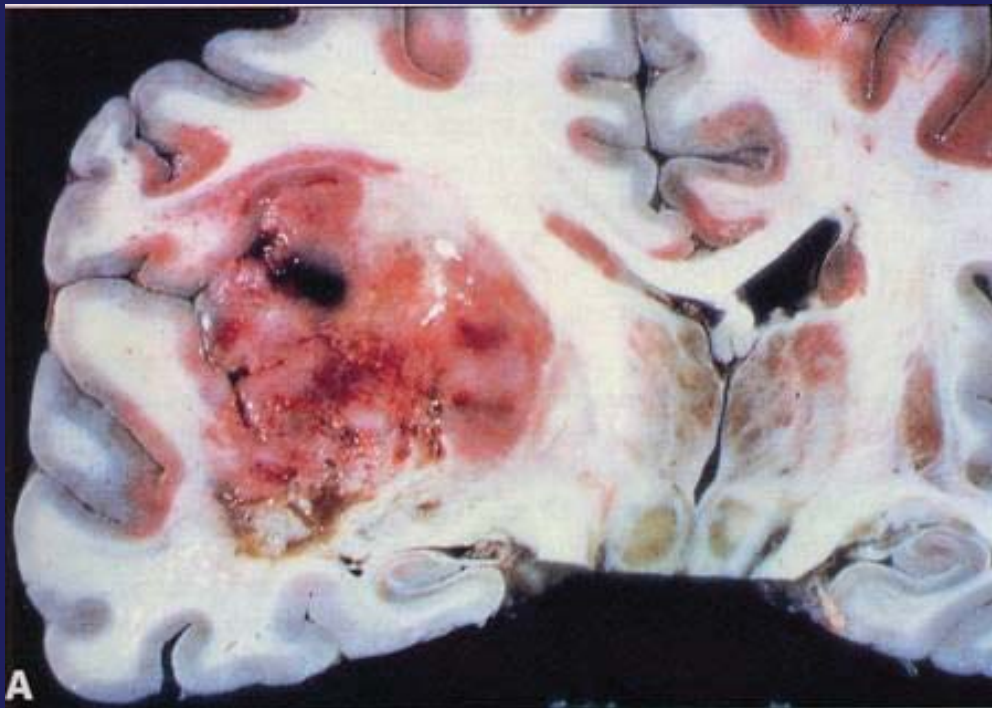


At autopsy  
75% show  
microscopic  
spread to the  
contralateral  
hemisphere.  
Some patients  
may present  
with a bilateral  
corpus callosal  
tumour or  
‘butterfly’  
astrocytoma

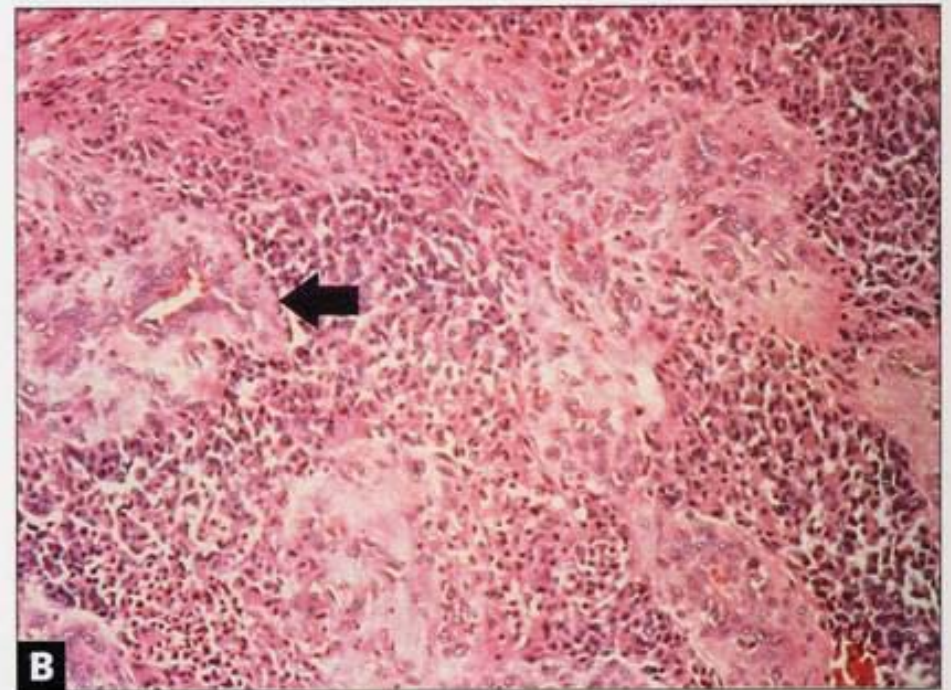




**Especimen necrópsico de glioblastoma multiforme y foto microscópica mostrando los marcadores de malignidad histológica, esto es, alta densidad celular, polimorfismo nuclear, abundantes mitosis, necrosis en empalizada y proliferación endotelial**



**Figure 8-38.** Glioblastoma multiforme. **A**, Coronal section from the brain of a 68-year-old man who was admitted for the evaluation of a change in personality noted by his family. He died several months later and an autopsy was performed. Grossly, the soft mass merges imperceptibly into surrounding brain parenchyma and appears hemorrhagic and necrotic. **B**, Microscopically,



the tumor is characterized by a densely cellular infiltrating glial proliferation with astrocytic differentiation, moderate nuclear pleomorphism, microvascular hyperplasia (*arrow*), and **C**, widespread “pseudopalisading necrosis” (*arrows*). The features are consistent with a grade IV astrocytoma (World Health Organization classification) or glioblastoma multiforme.

A continuación se presentan preparaciones de glioblastoma mostrando necrosis en empalizada, pleomorfismo celular y mitosis

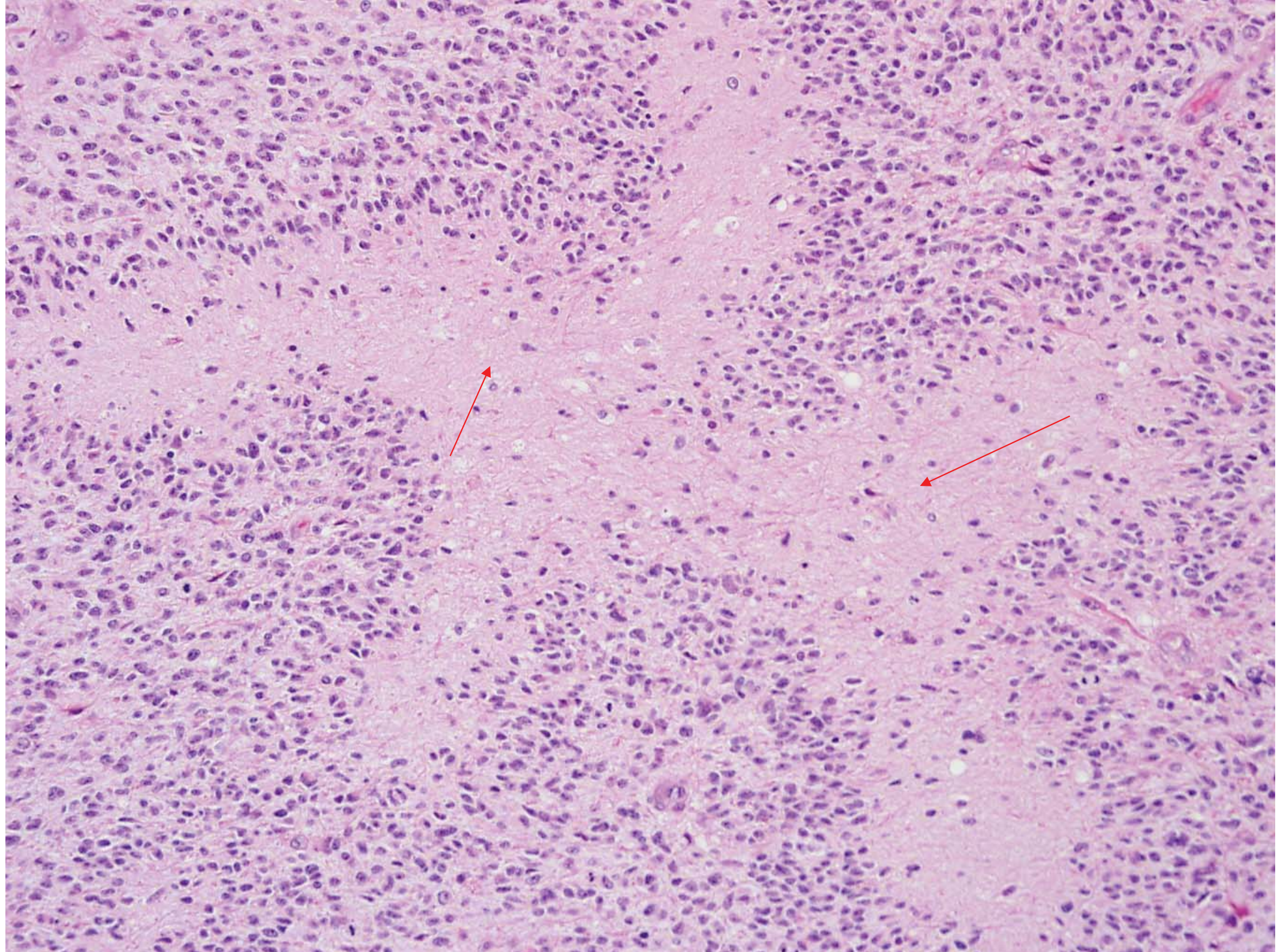




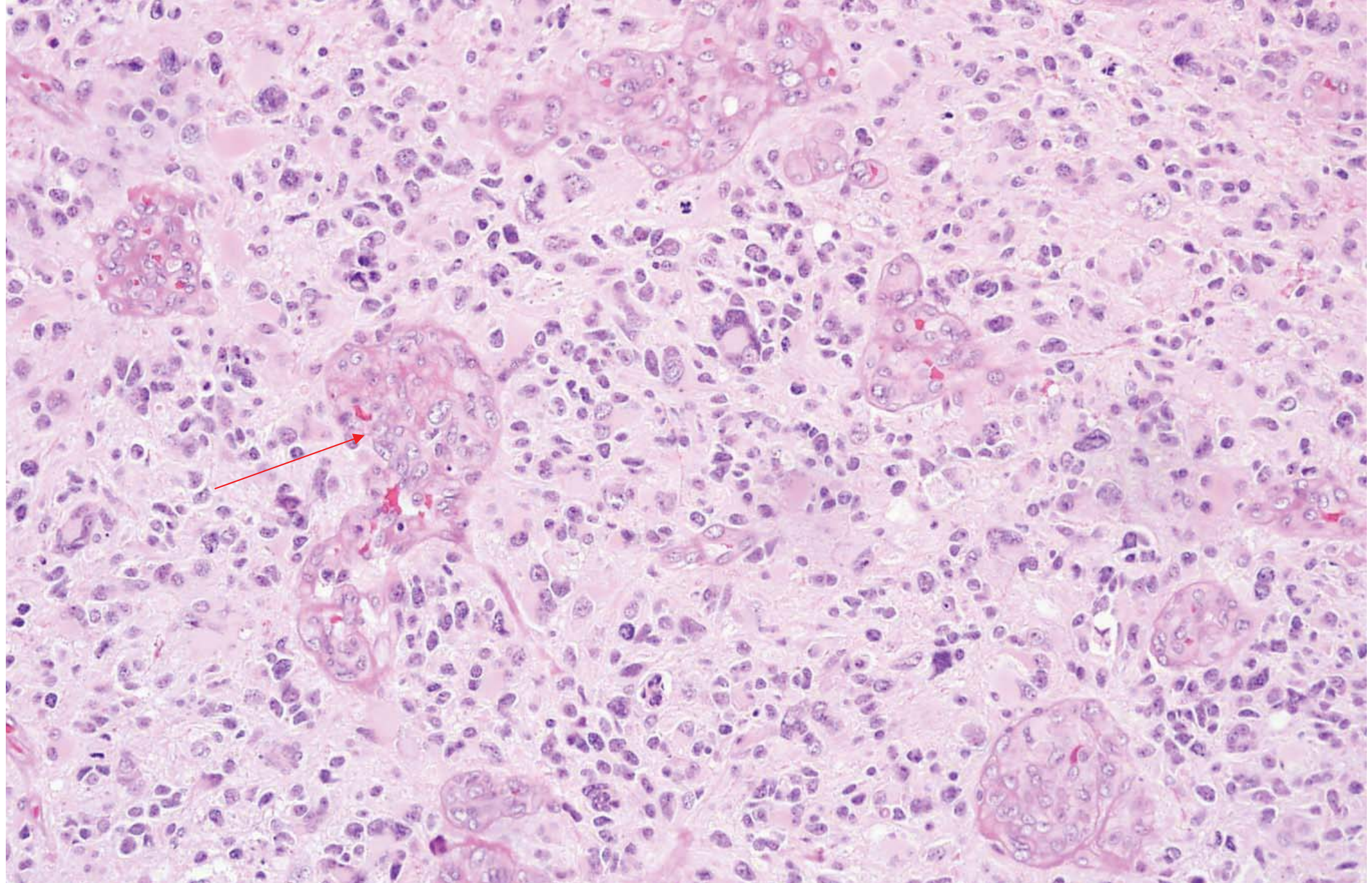
A high-magnification histological image of tissue stained with hematoxylin and eosin (H&E). The tissue shows a dense population of cells with prominent nuclei. There are several areas of necrosis, which are characterized by pale, eosinophilic (pink) regions where cellular detail is lost. Two red arrows point to these necrotic areas, highlighting the palisaded pattern of the surrounding cells. The overall architecture suggests a neoplastic process, possibly a sarcoma or a high-grade carcinoma.

**NECROSIS EN  
EMPALIZADA**





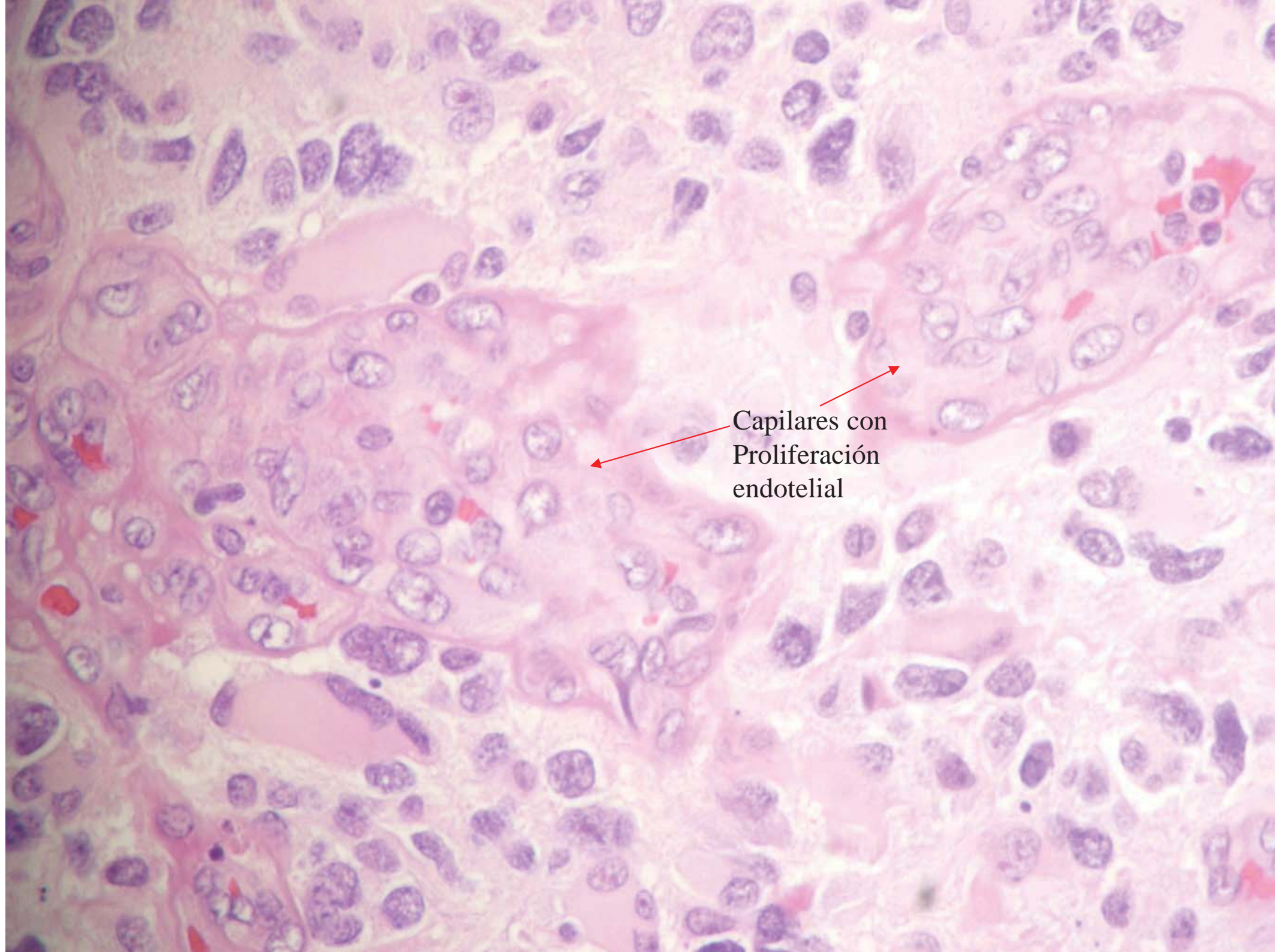




## **PROLIFERACIÓN VASCULAR**

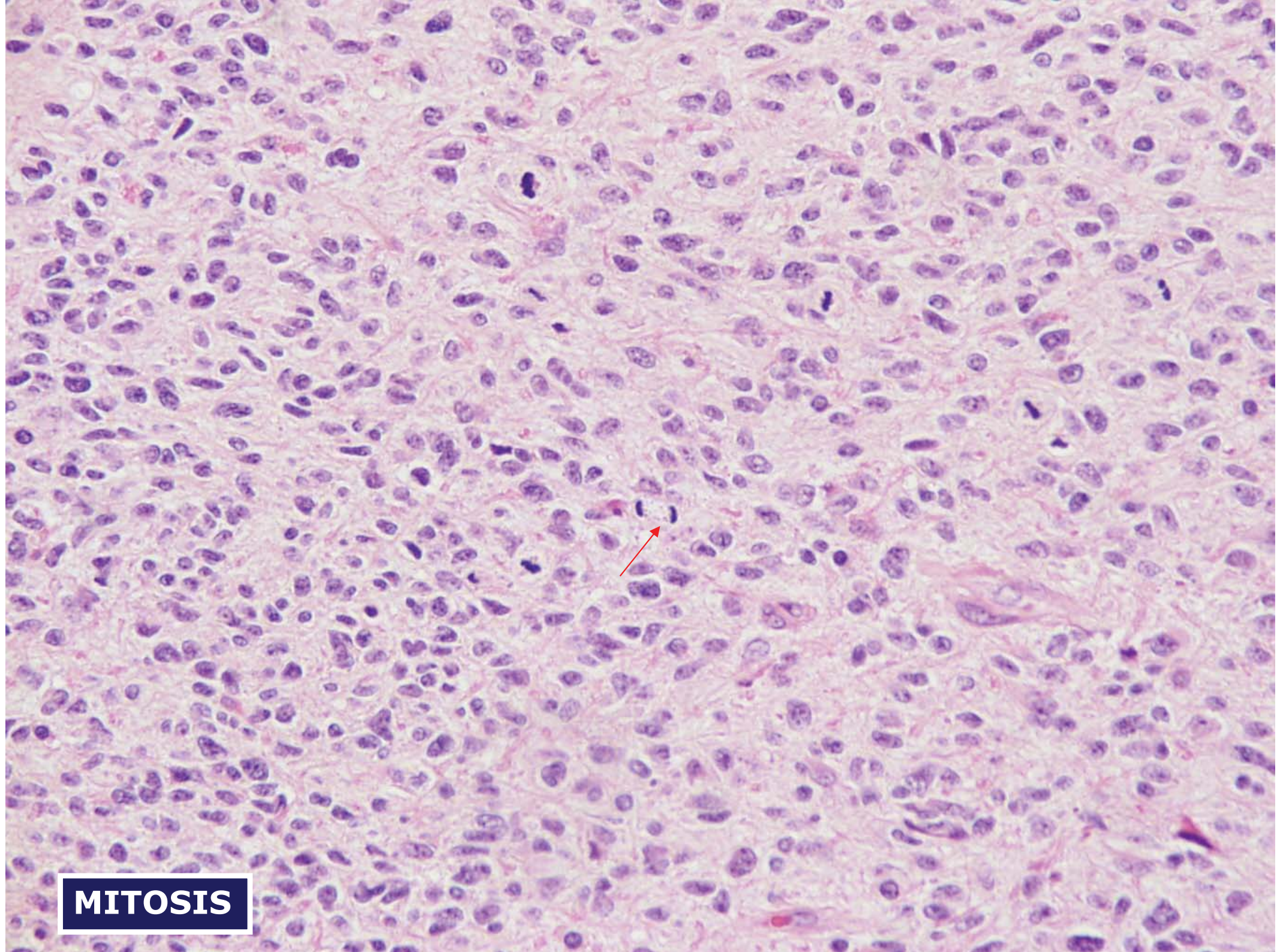
Los capilares normales muestran una o dos células endoteliales  
Los capilares tumorales muestran muchas (hasta 20 o más) y  
forman “glomerulos”





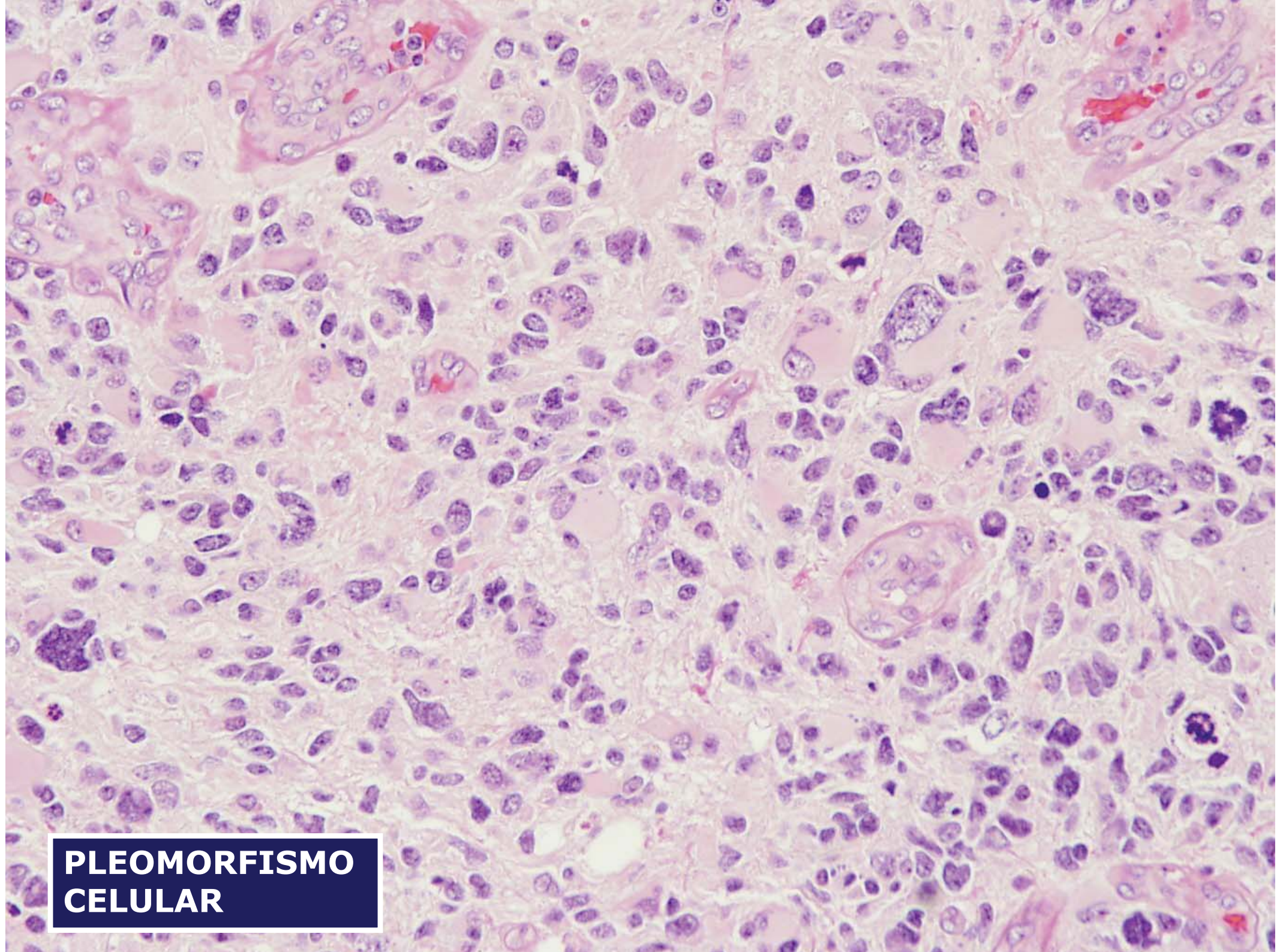
Capilares con  
Proliferación  
endotelial





**MITOSIS**



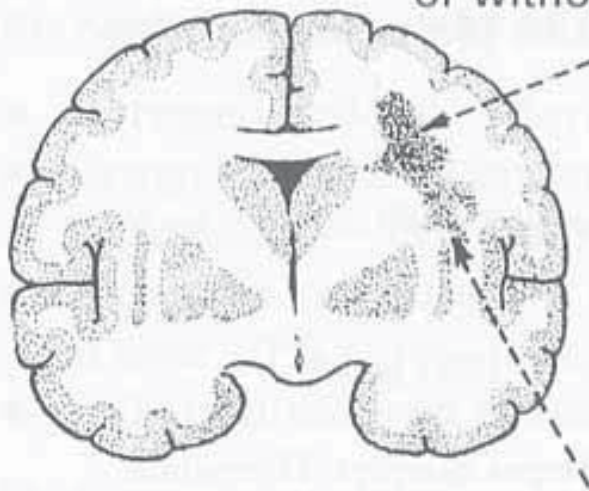


**PLEOMORFISMO  
CELULAR**



## FIBRILLARY ASTROCYTOMA

Firm, rubbery texture with  
or without cystic  
regions



Infiltrates surrounding brain  
with minimal mass effect and  
neuronal damage

### **'Low grade' astrocytoma**

Grade I/II astrocytomas make up 14% of all primary intracranial tumours. The more frequent grade II tumours occur on average around 35 years. They are diffuse and slowly growing, and composed of well differentiated astrocytic cells subdivided into fibrillary, protoplasmic and gemistocytic types. Up to 90% show loss of the p53 gene. Although benign, these tumours widely infiltrate surrounding brain and lack of definitive edge or capsule.

The pilocytic (grade I) astrocytoma occurs in children and young adults in the hypothalamic region, the optic nerve in association with NF1 (page 557) and in the cerebellum and brainstem (pages 327, 328). They grow very slowly, can often stabilise and even regress. Even partial resection can result in a cure.

## El problema del crecimiento infiltrante de los astrocitomas

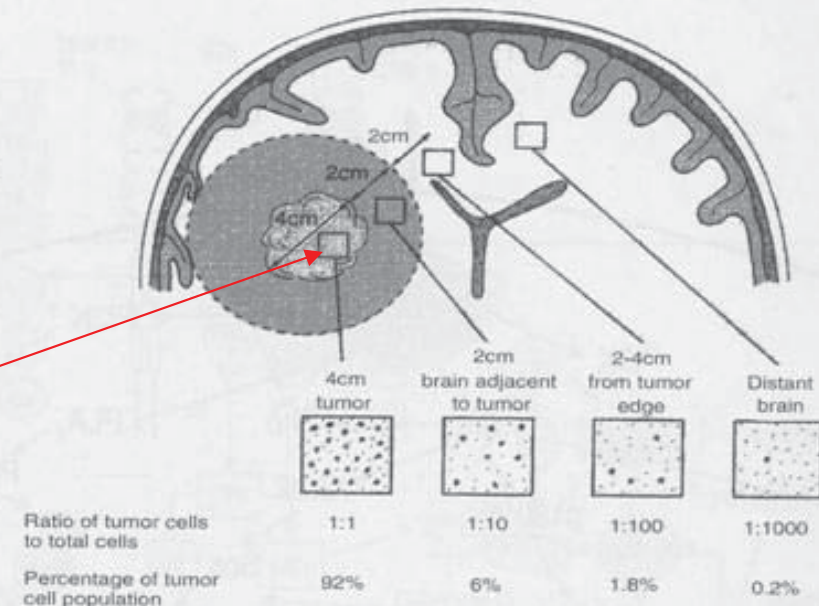
- Los astrocitomas grados II, III y IV no tienen bordes definidos y existen células tumorales a grandes distancias del nódulo tumoral “aparente” tanto en los estudios de imagen, como durante la cirugía: por ello **nunca pueden ser extirpados de manera “radical”**, y consecuentemente **siempre van a recaer en un plazo inversamente inferior a su grado de malignidad** (alrededor de 12 meses en el glioblastoma); además al recaer lo hacen con un grado histológico más alto. La excepción es el astrocitoma grado I, o pilocítico, que si es extirpado totalmente se cura; el problema de este último tumor es que con frecuencia asienta en estructuras funcionales (tronco, hipotálamo, otras) que imponen extirpaciones subtotales.
- En las siguientes diapositivas se muestran esquemas que aclaran este problema



## Model of Distant Recurrences in Malignant Glioma

En los astrocitomas (exceptuando el pilocítico que si es circunscrito) puede llegar a extirparse el 98% de la población celular tumoral, pero existen células tumorales a gran distancia del nódulo tumoral visible con imagen, que llegan hasta el hemisferio contralateral. Esta imposibilidad de alcanzar “un borde libre” explica la indefectible recidiva de los astrocitomas cerebrales grados II a IV

Preoperative



Postoperative

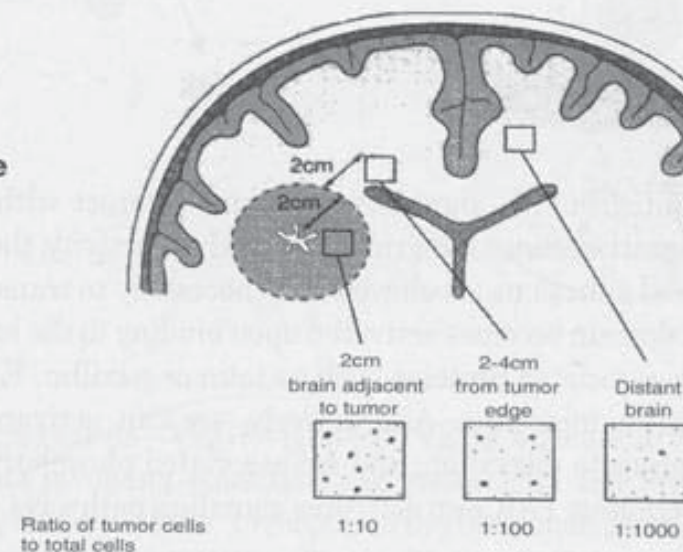


FIG. 6.7 Model of distant recurrences in malignant glioma. The model gives an estimate of the number of tumor cells and its ratio with the normal cells before (upper panel) and after (lower panel) gross total resection of the tumor. [Adapted with permission. Wilson CB: Glioblastoma: The past, the present, and the future, in *Clinical Neurosurgery*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, p 37.]

**Se estima que extirpando has un 99% de la masa tumoral quedan aún billones de células tumorales en los márgenes. The rationale for radical surgery for fibrillary astrocytomas. (Lunsford LD. CNS 48: 20, 2001)**

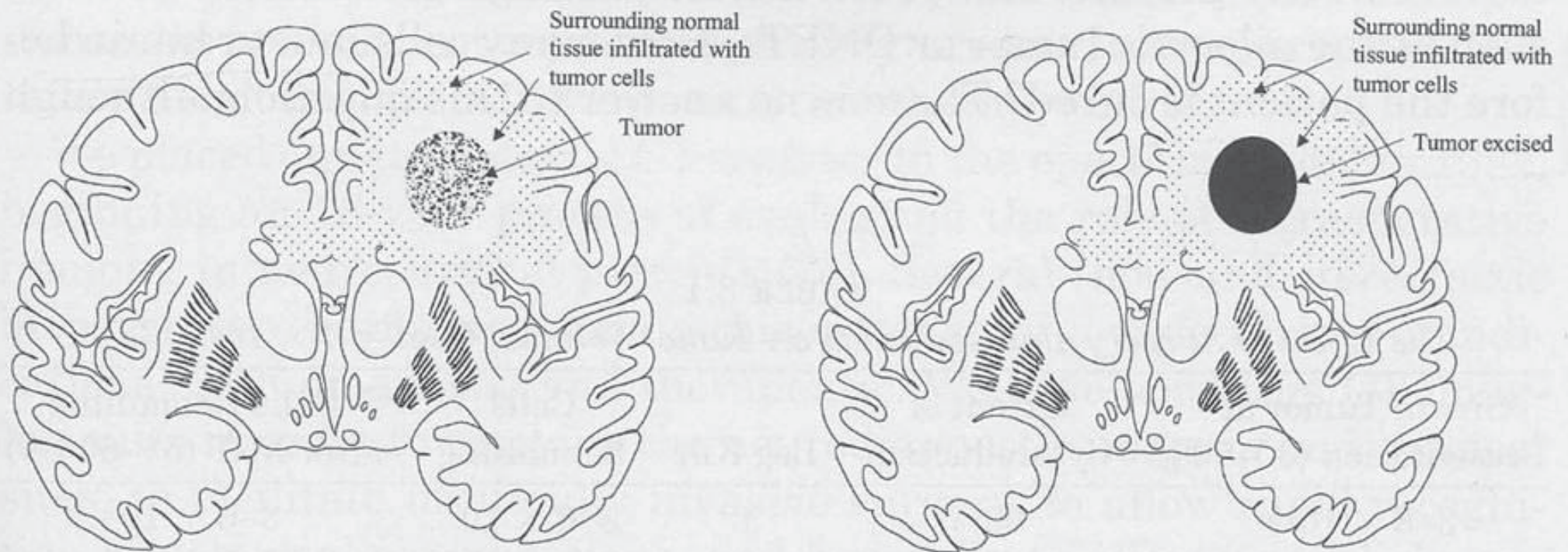
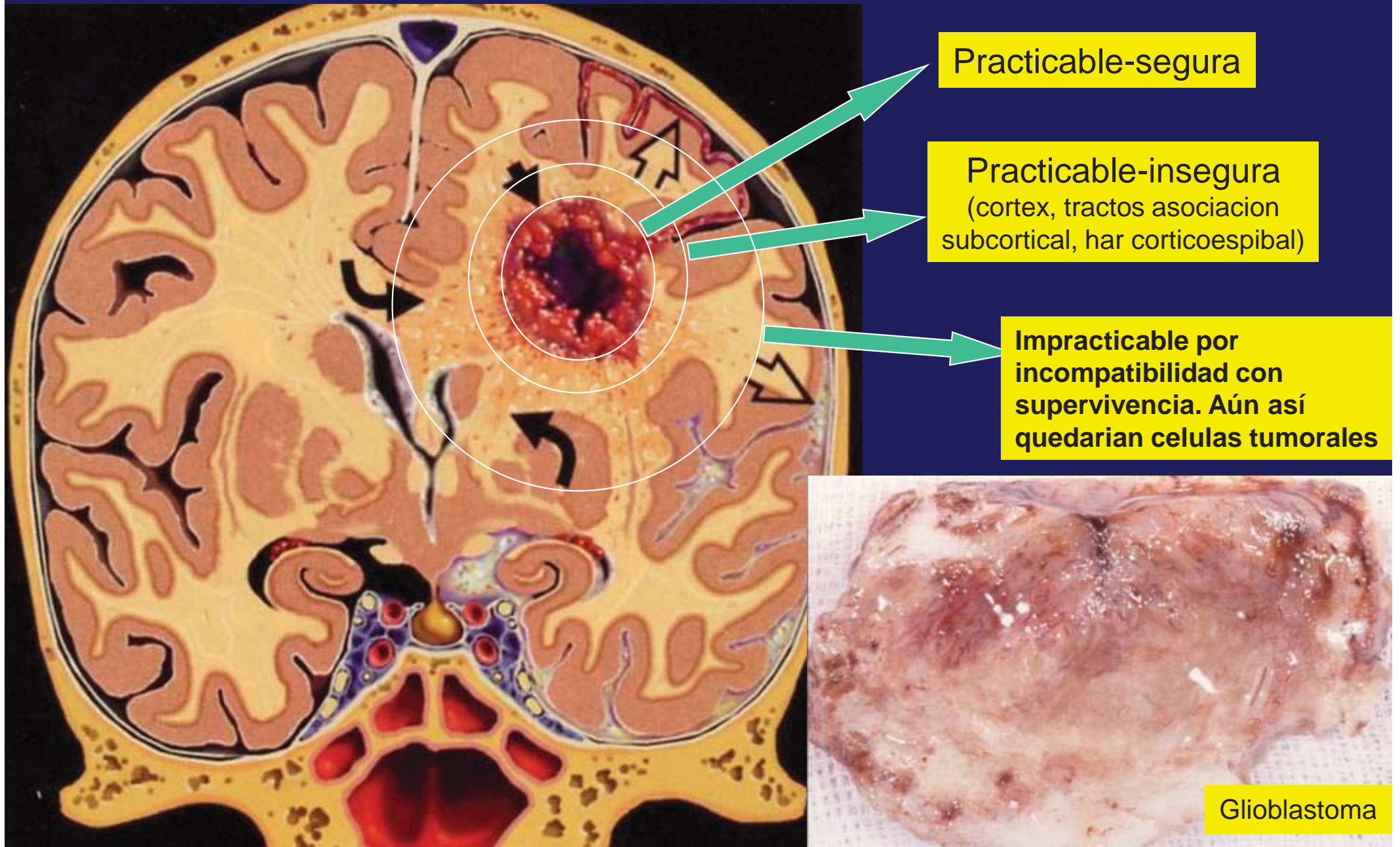


FIG. 3.1 Astrocytoma grade II. Tumor mass as seen on MR imaging (left). Surgical cytoreduction (even 99%) leaves residual tumor in the brain adjacent to tumor (right) and as many as  $3-6 \times 10^8$  cells remain.



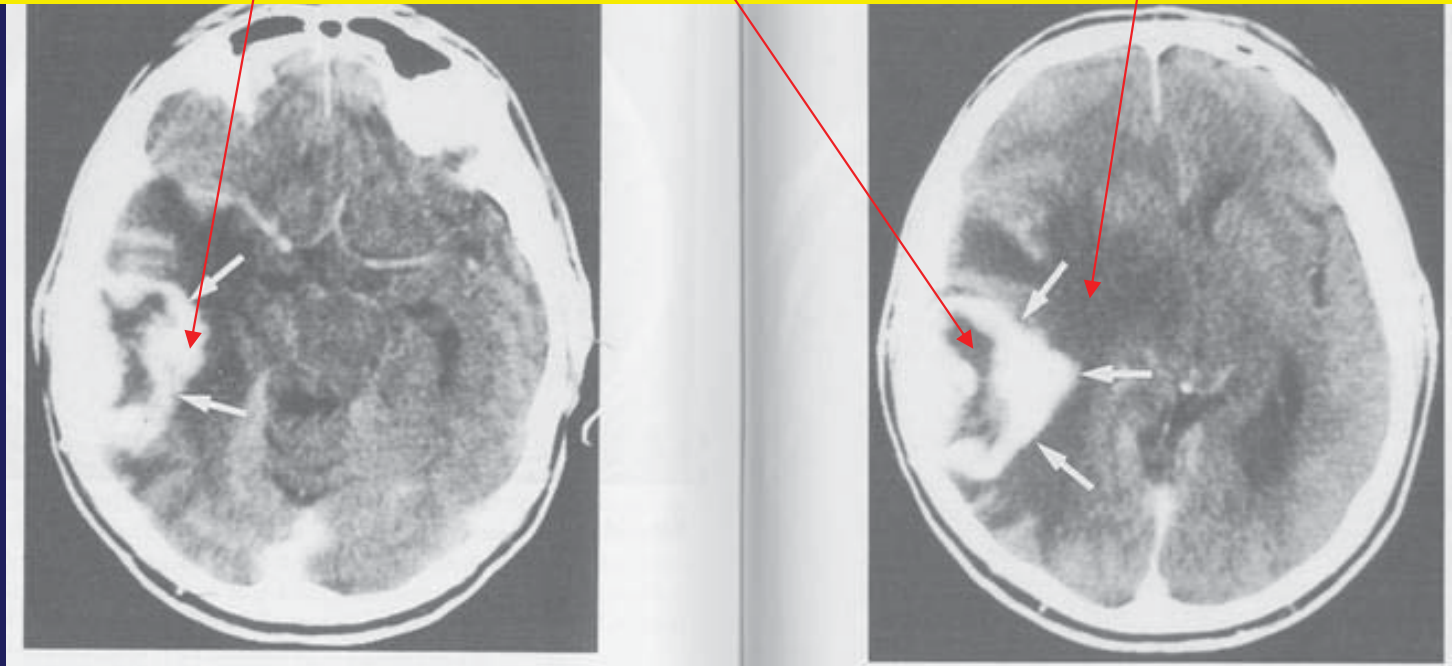
# Posibilidades de citoreducción quirúrgica en astrocitoma anaplásico-glioblastoma



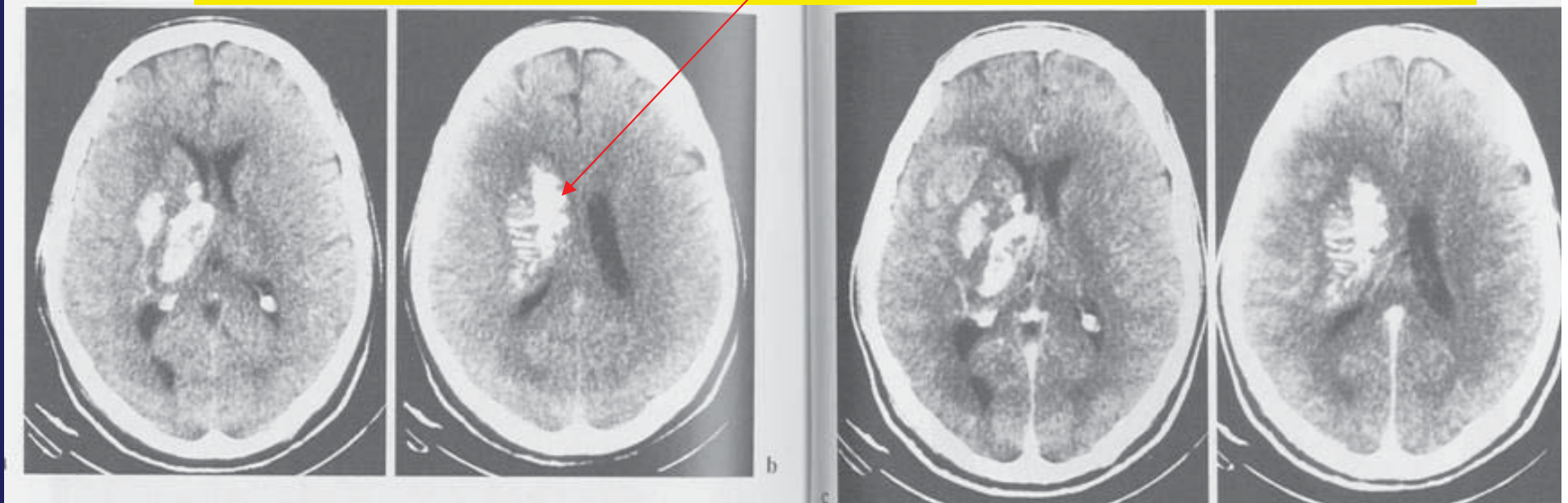
- A continuación se presentan algunos estudios de imagen de astrocitomas de diferentes grados y otros gliomas



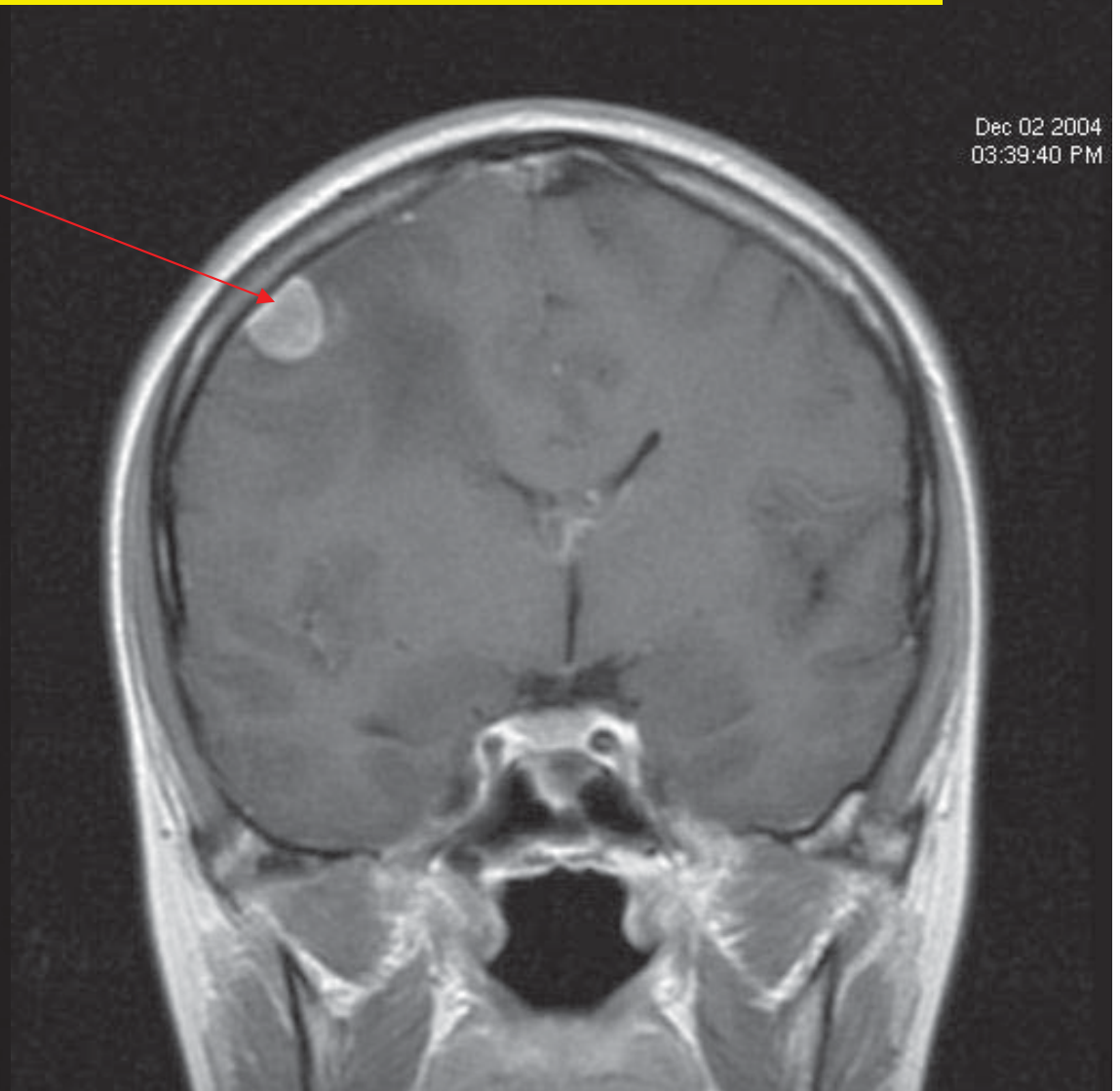
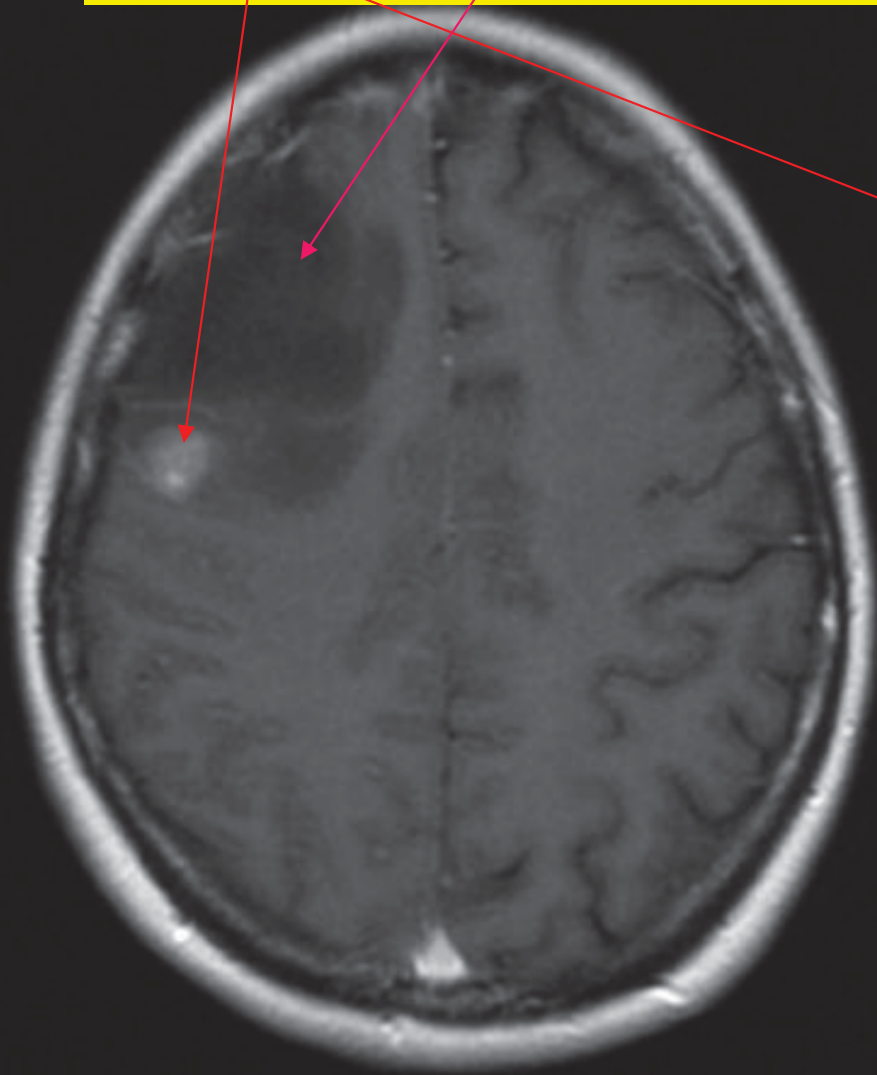
Glioblastoma multiforme temporal en TC tras inyección de contraste  
ver nódulo captante, la necrosis central y el edema peritumoral



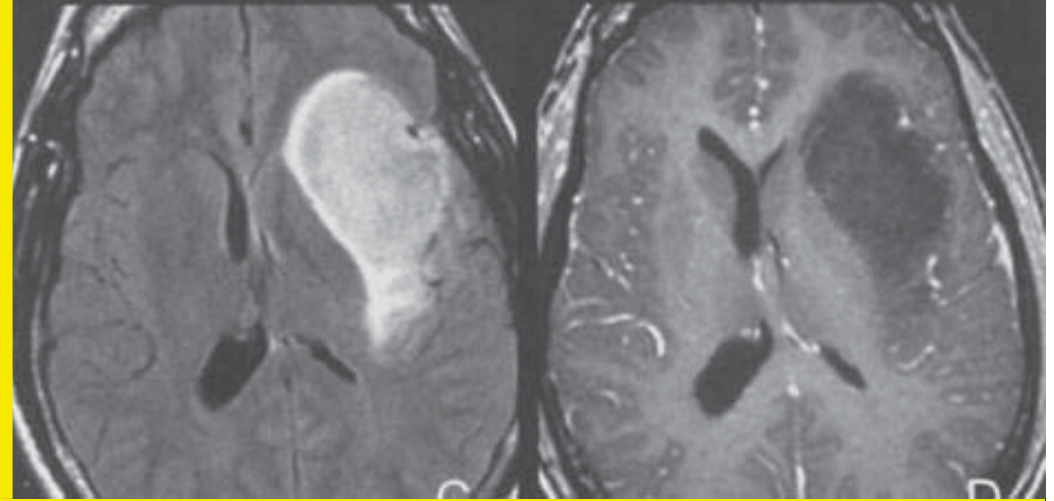
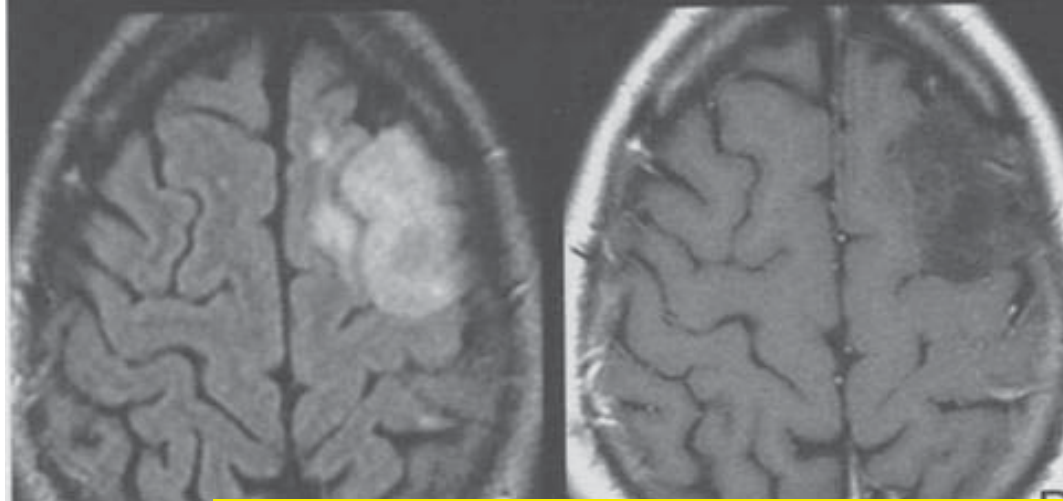
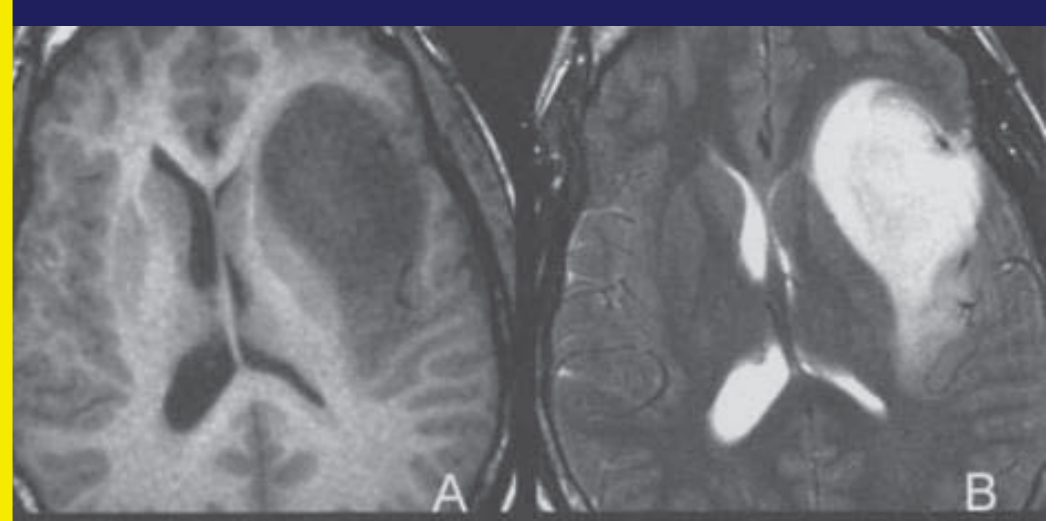
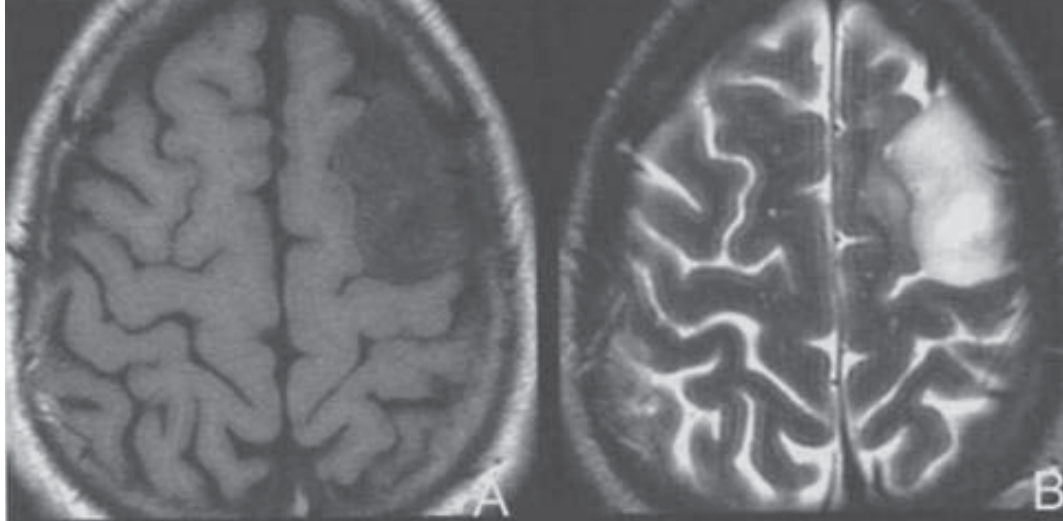
Oligodendroglioma: Ver la calcificación tumoral y cómo apenas cambia la apariencia en la TC sin (izquierda) y tras contraste (derecha)



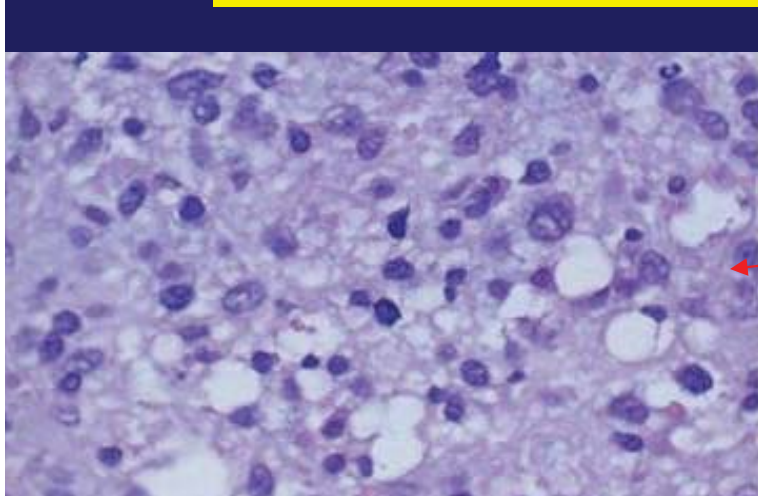
Mujer joven con crisis. Diagnóstico por imagen = Astrocitoma anaplasico  
Ver el componente hipointenso con captante y el nódulo tumoral captante de contraste



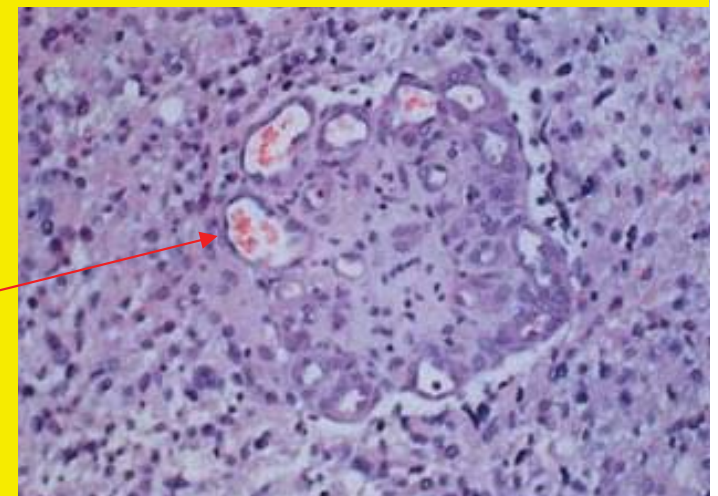




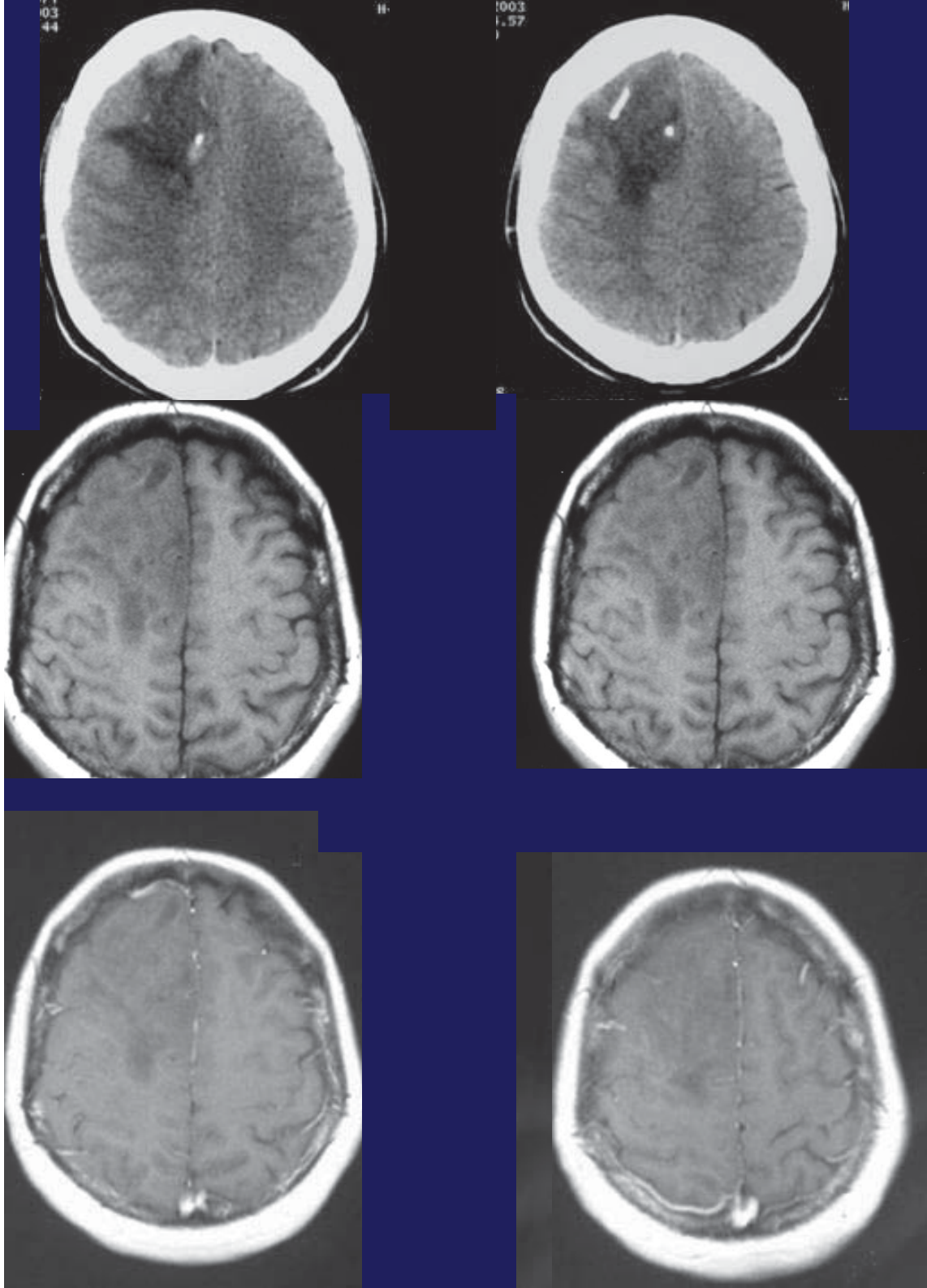
**T1, T2, FLAIR y T1 tras contraste en dos casos de astrocitoma anaplasico (WHO III) no captantes**



- 1) Aumento de la densidad celular (en comparación con el tejido normal),
  - 2) Polimorfismo nuclear,
  - 3) Mitosis y
  - 4) Proliferación de células endoteliales
- Falta la necrosis







## Oligodendroglioma bajo grado.

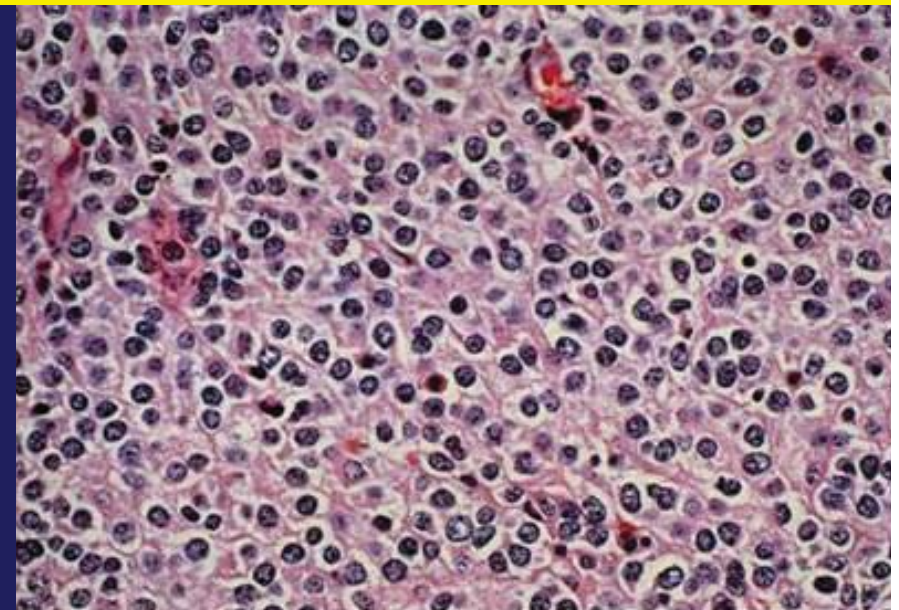
Mujer joven asintomática; hallazgo incidental.

TAC sin contraste

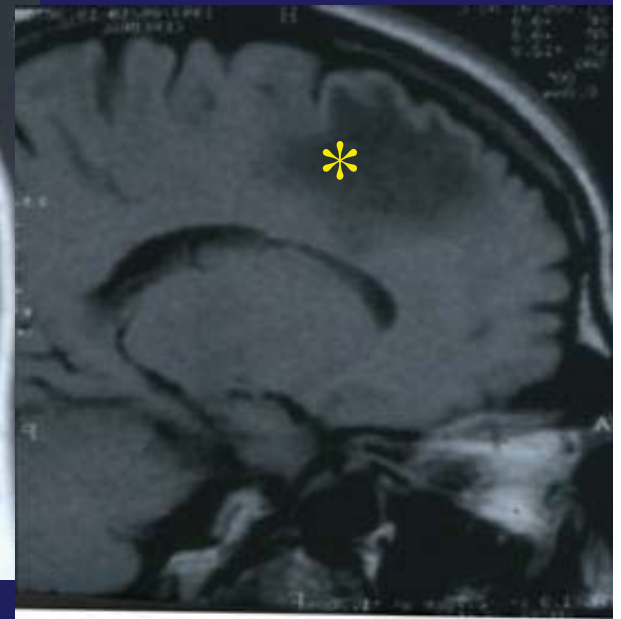
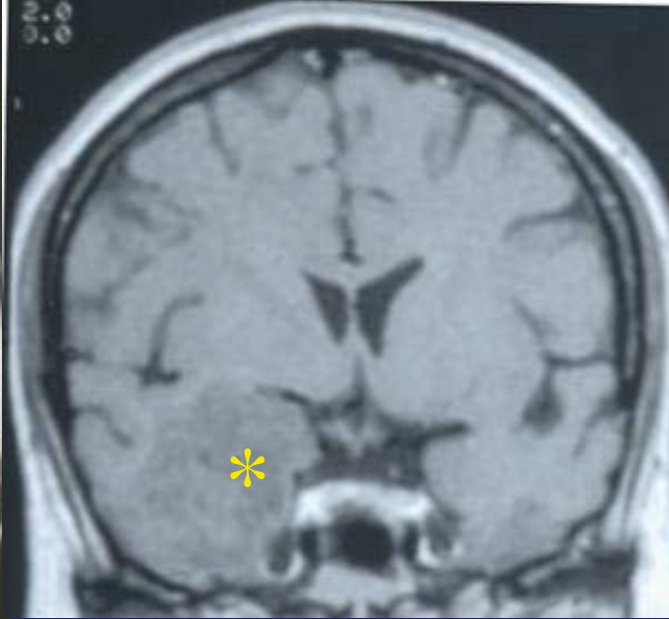
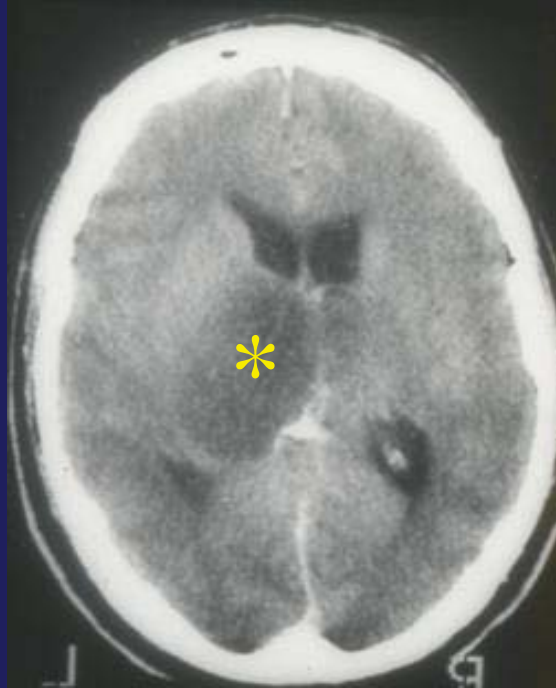
RM sin (izqda) y tras la inyección de contraste (dcha). No existe captación

**Tratamiento** = Resección completa + radioterapia

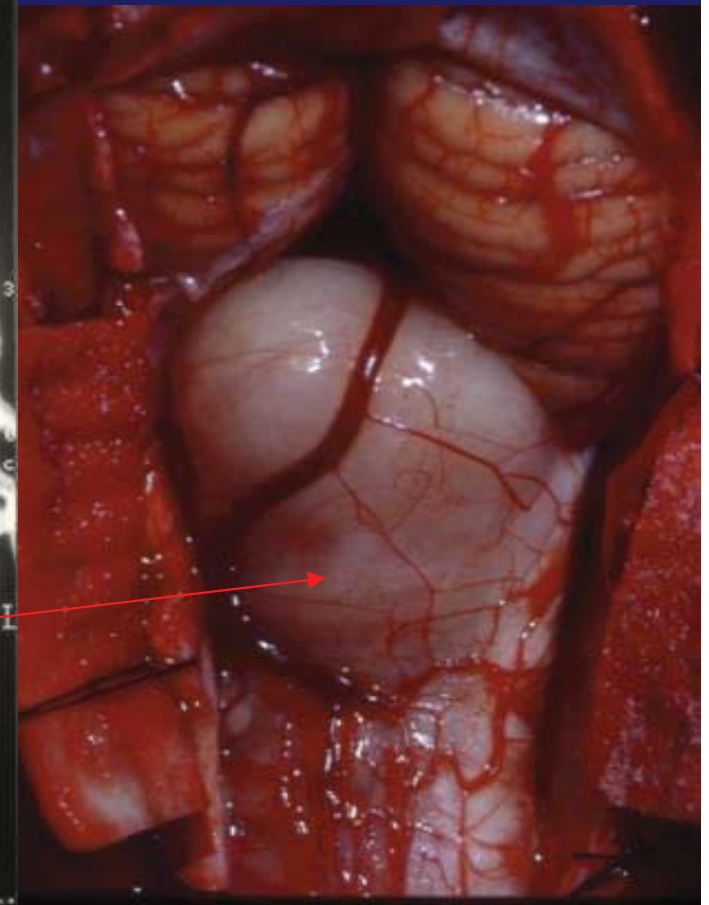
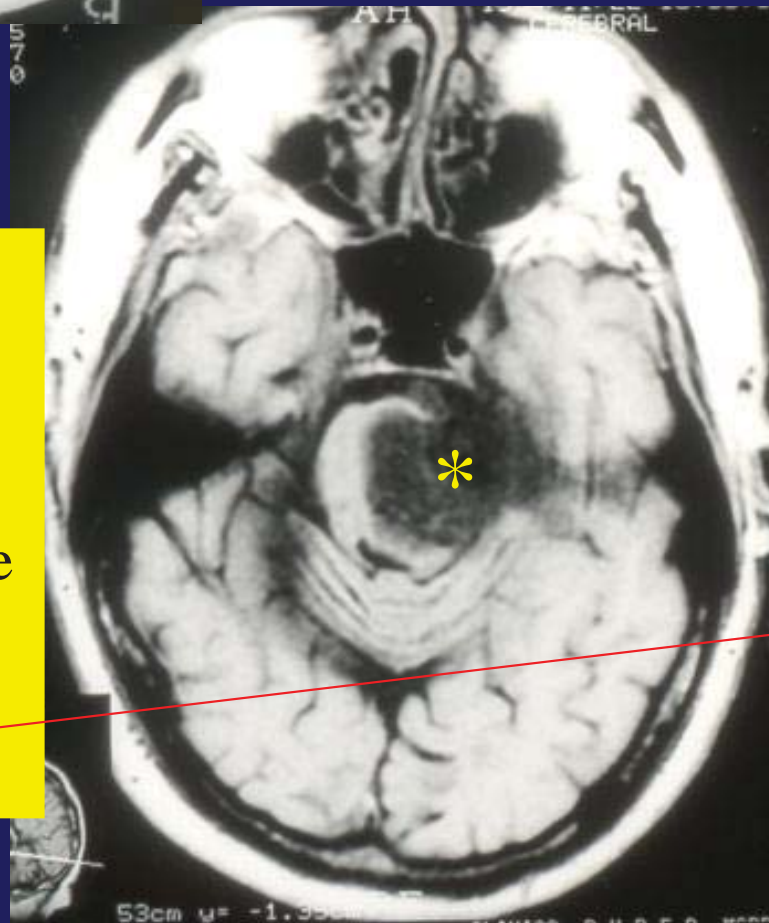
Abajo = Imagen histológica típica con células de citoplasma claro ( aspecto en “huevo frito”)



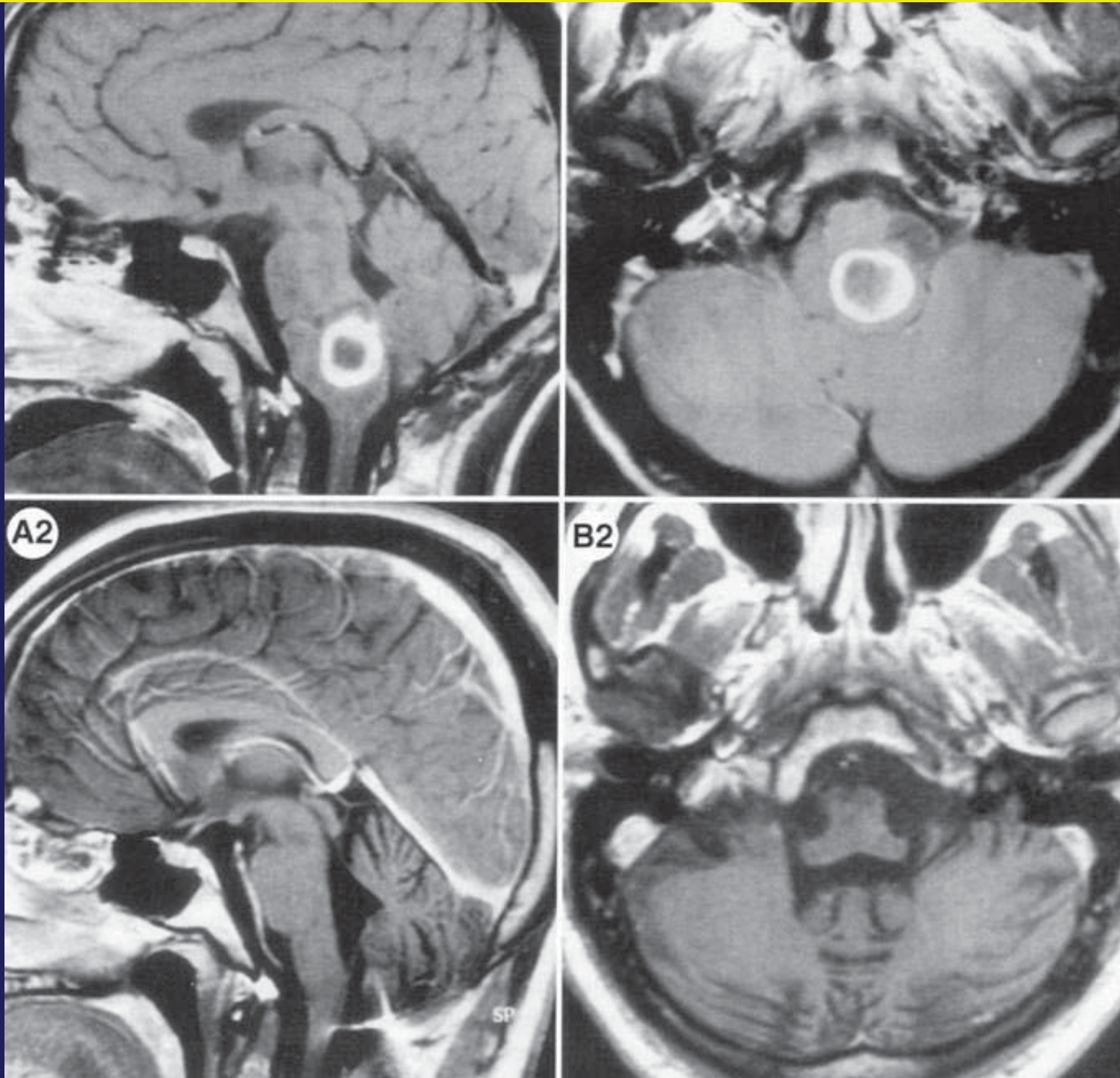




Astrocitomas de bajo grado a diferentes niveles. Imagen intraoperatoria de astrocitoma pilocítico de tronco



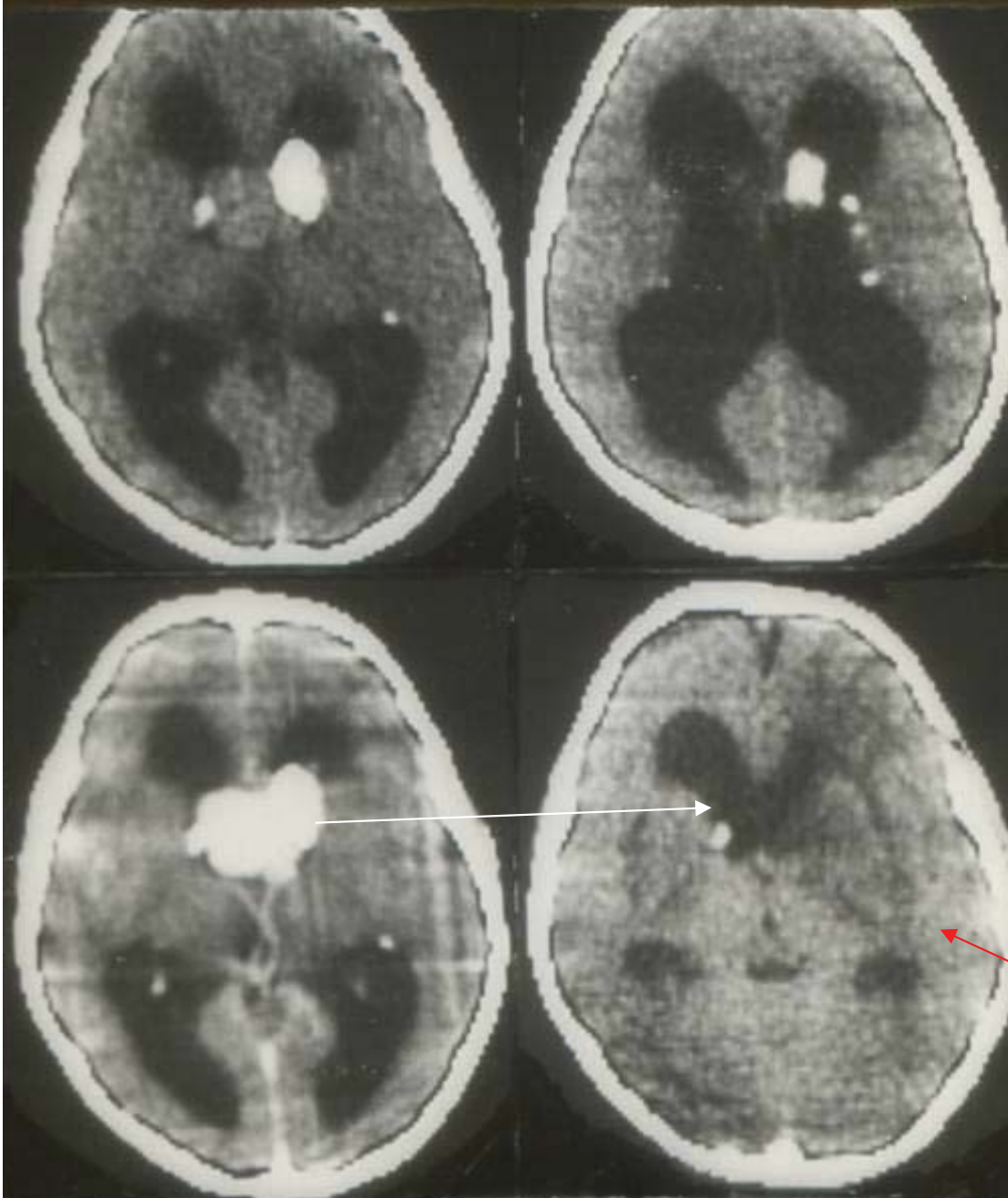
Varon 11 años don disfagia, disfonia, paresia XI, ataxia y hemiparesia. Astrocitoma bulboprotuberancial pilocítico extirpado. A los 4 años no tumor residual (abajo).





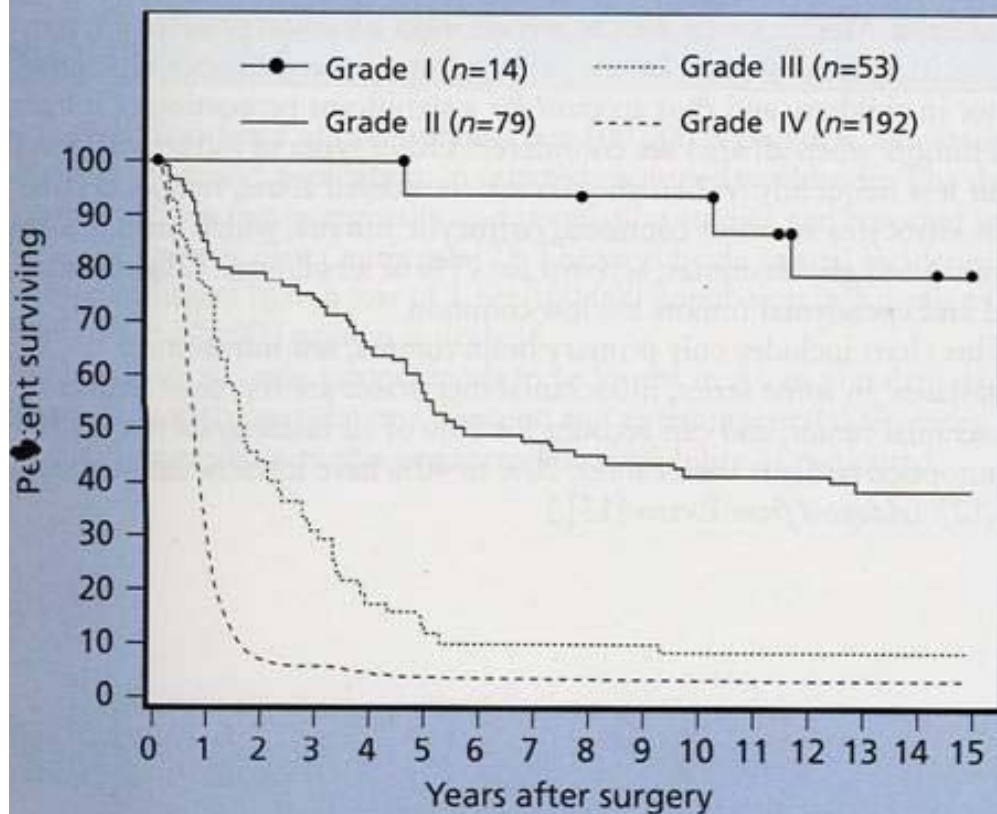
**Astrocitoma gigantocelular subependimario en paciente con Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville) . Tumor situado a nivel de los forámenes de Monro que están ocluidos y por eso el paciente tiene una hidrocefalia biventricular (de ambos ventriculos laterales) que cursaba con hipertensión intracraneal. En las imágenes de abajo se ve cómo el tumor capta contraste. La parte hiperdensa en las imágenes superiores (antes e inyectar contraste) corresponde a calcificación tumoral) y**

**Tratamiento = Resección completa**



**TC control postoperatorio**

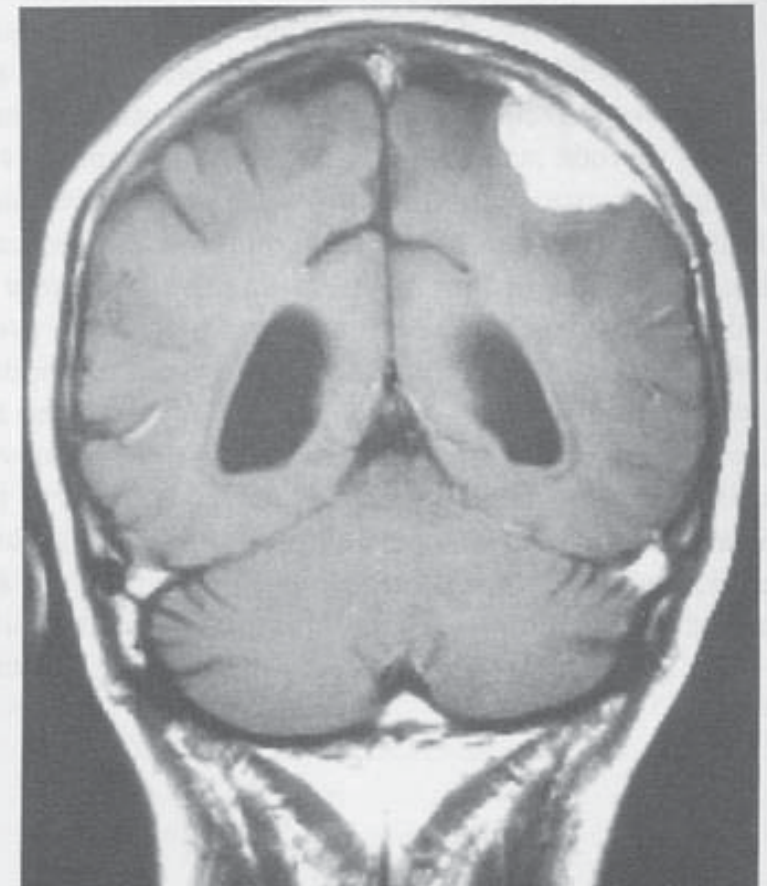
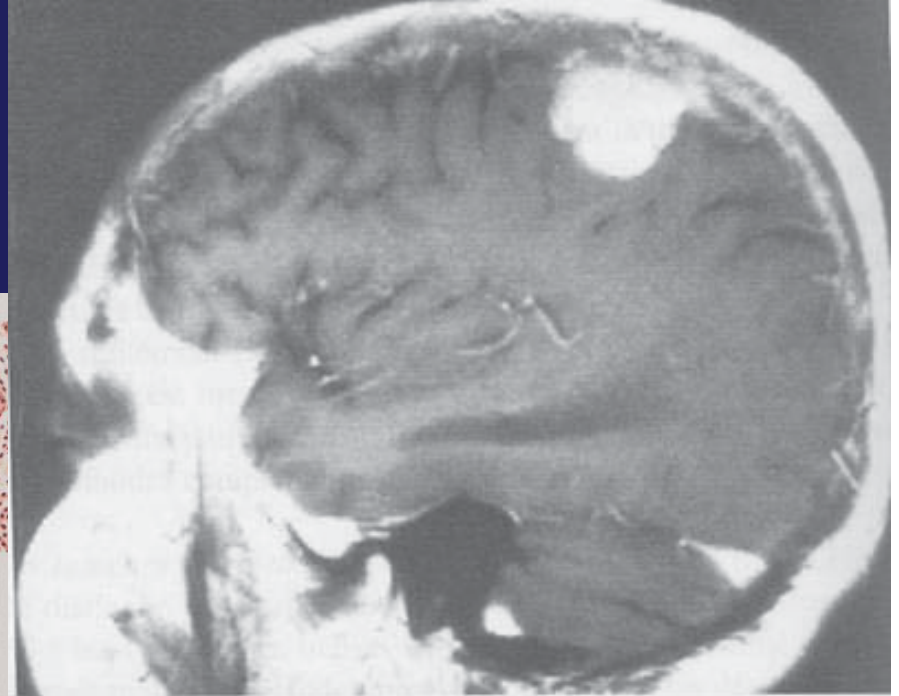
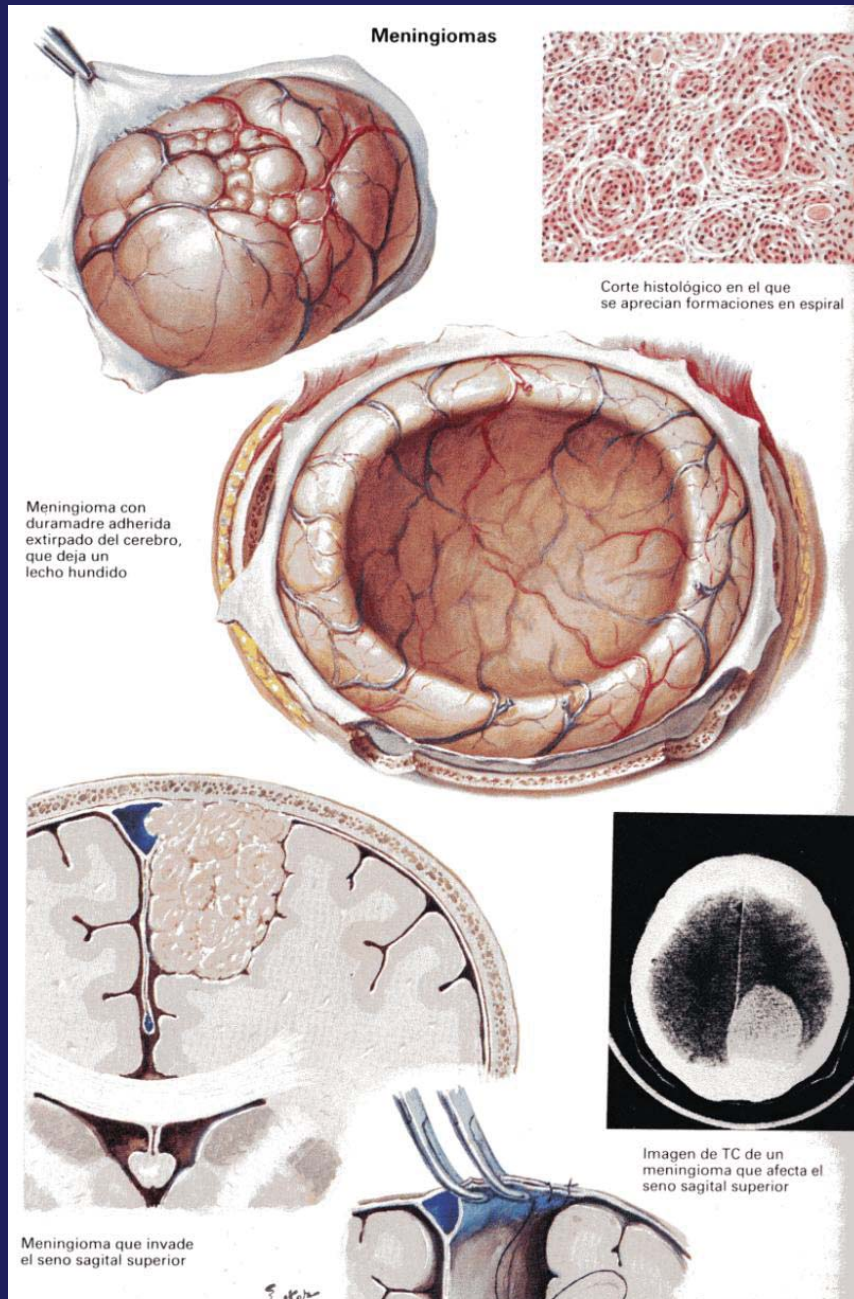
## Curvas actuariales de supervivencia en pacientes con astrocitomas de diferentes grados de malignidad



**Figure 8-7.** Survival curves for patients with astrocytoma grades I to IV. The histology of astrocytomas can vary from mildly atypical cells infiltrating normal brain parenchyma to highly cellular tumors with many mitoses, pleomorphism, and necrosis. There is some disagreement regarding which histologic criteria are most appropriate for grading astrocytomas (Fig. 8-35), but within each grading system, patients with higher grade tumors have shorter survival [15]. Patients with low grade astrocytomas have fairly long survival, with up to 68% surviving 5 years [16,17]. Patients with higher grade astrocytomas do not do as well. The 2-year survival for grade III astrocytoma patients ranges from 38% to 50%, while for grade IV astrocytoma patients, the 2-year survival is only 8% to 12%. Most of the patients with grade III or IV astrocytomas were treated with surgery and radiation. (*Adapted from Daumas-Duport and colleagues [15].*)



# Meningiomas

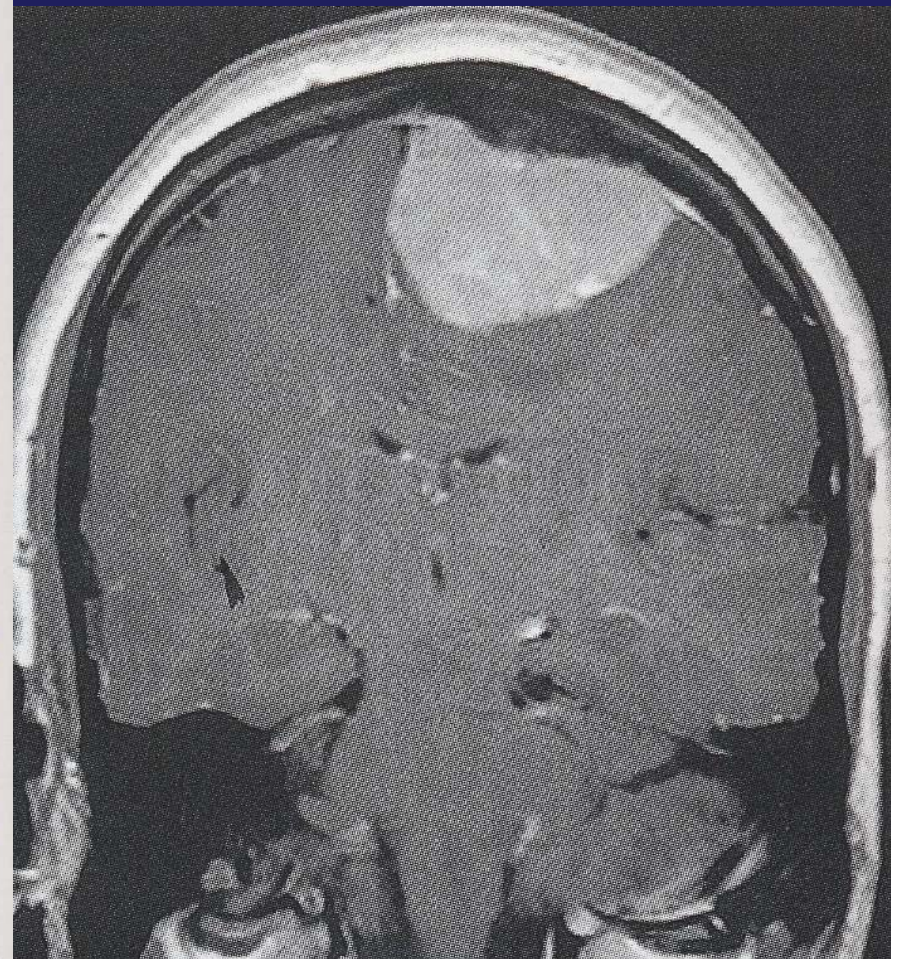




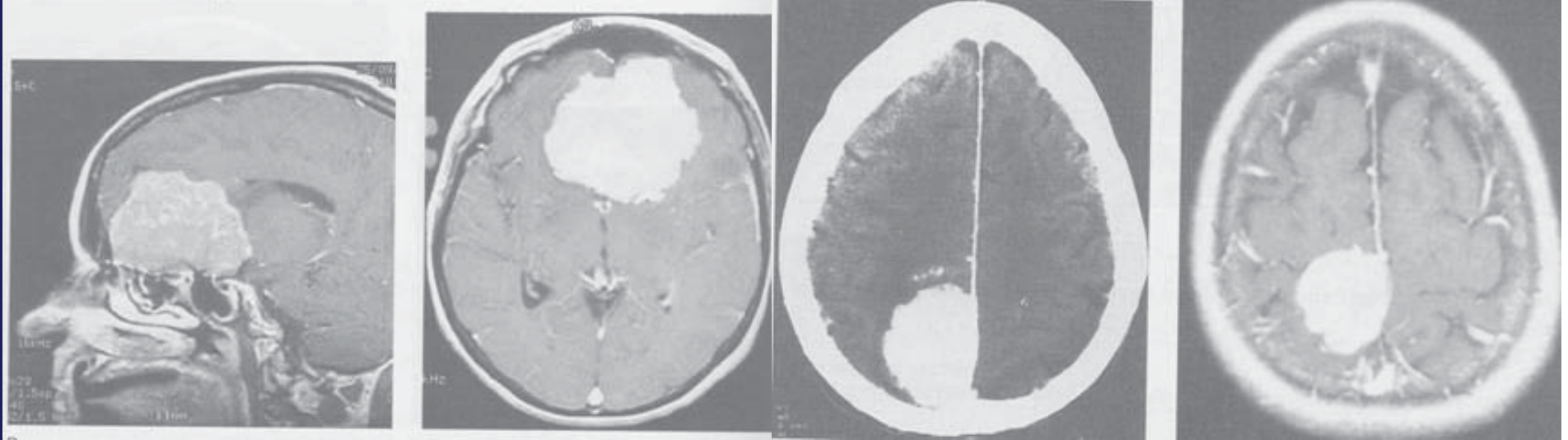
## D. Distribution of Anatomic Locations of Meningiomas

Site	Relative incidences, %
Parasagittal/falcine	25
Convexity	19
Sphenoid ridge	17
Suprasellar (tuberculum)	9
Posterior fossa	8
Olfactory groove	8
Middle fossa/Meckel's cave	4
Tentorial	3
Peritorcular	3
Lateral ventricle	1-2
Foramen magnum	1-2
Orbit/optic nerve sheath	1-2

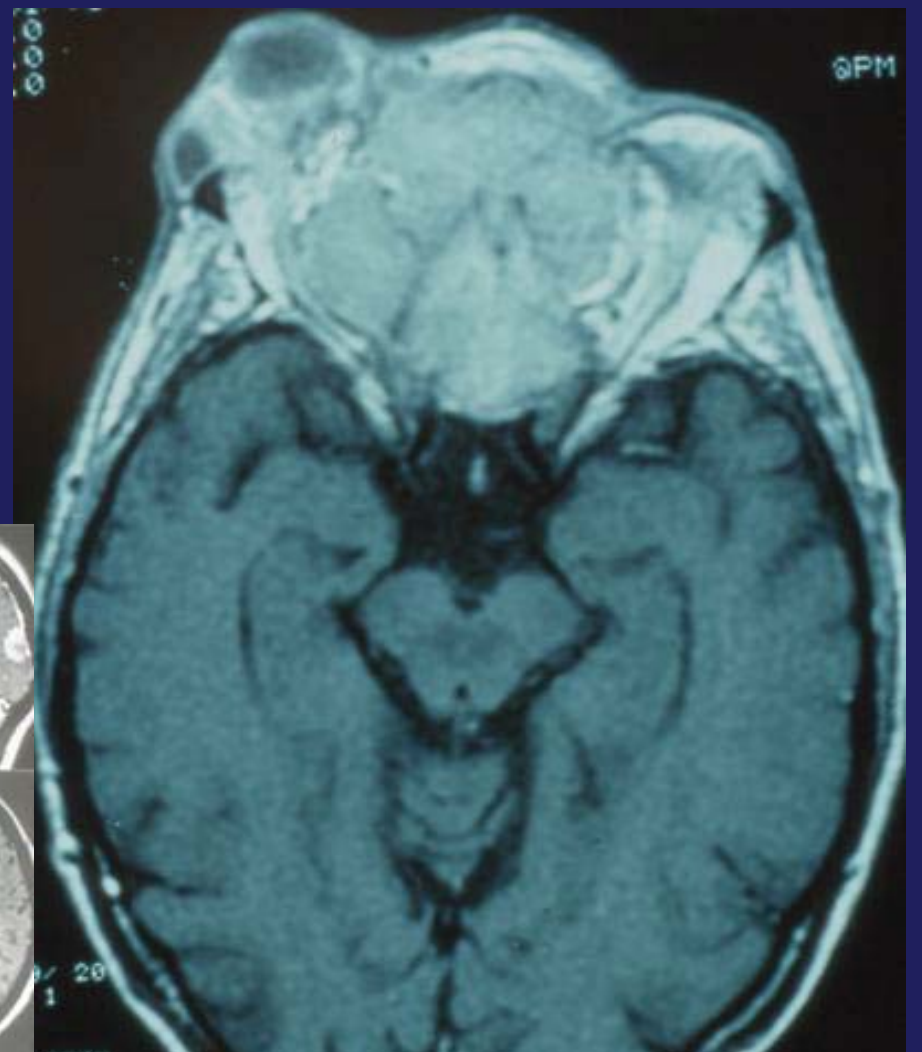
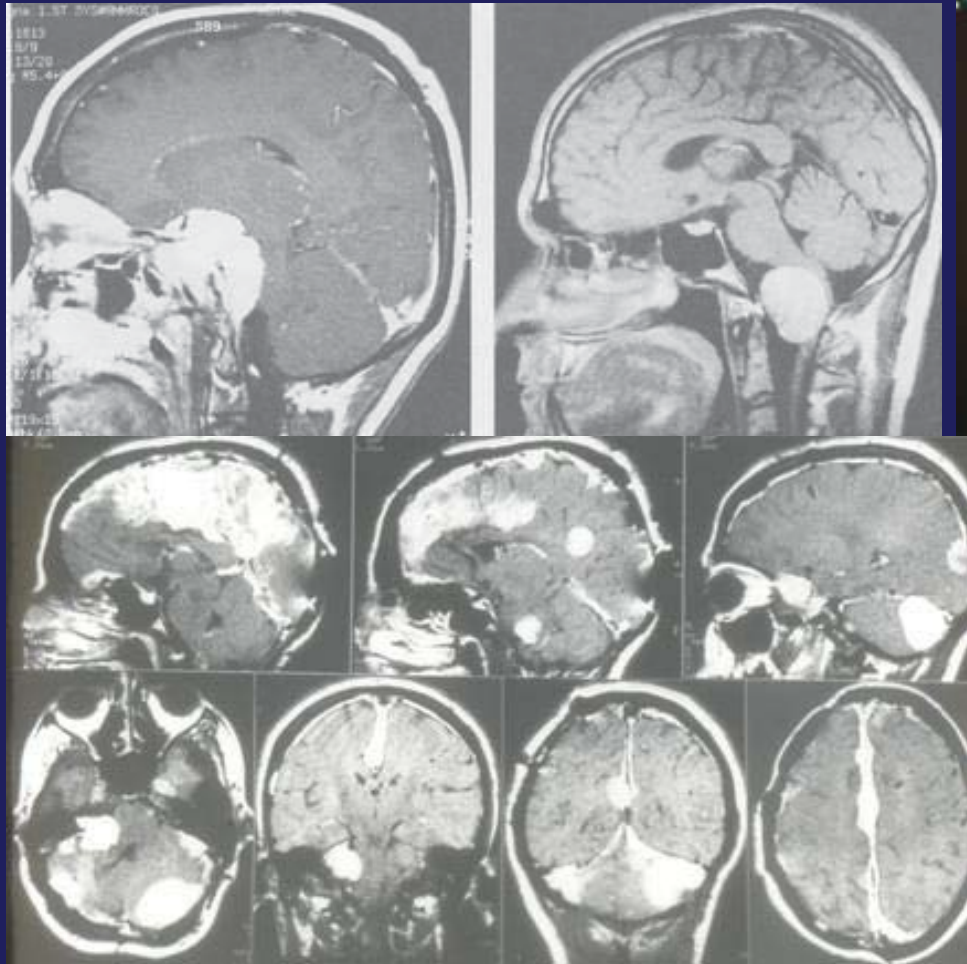
## Localizaciones más frecuentes de los meningiomas

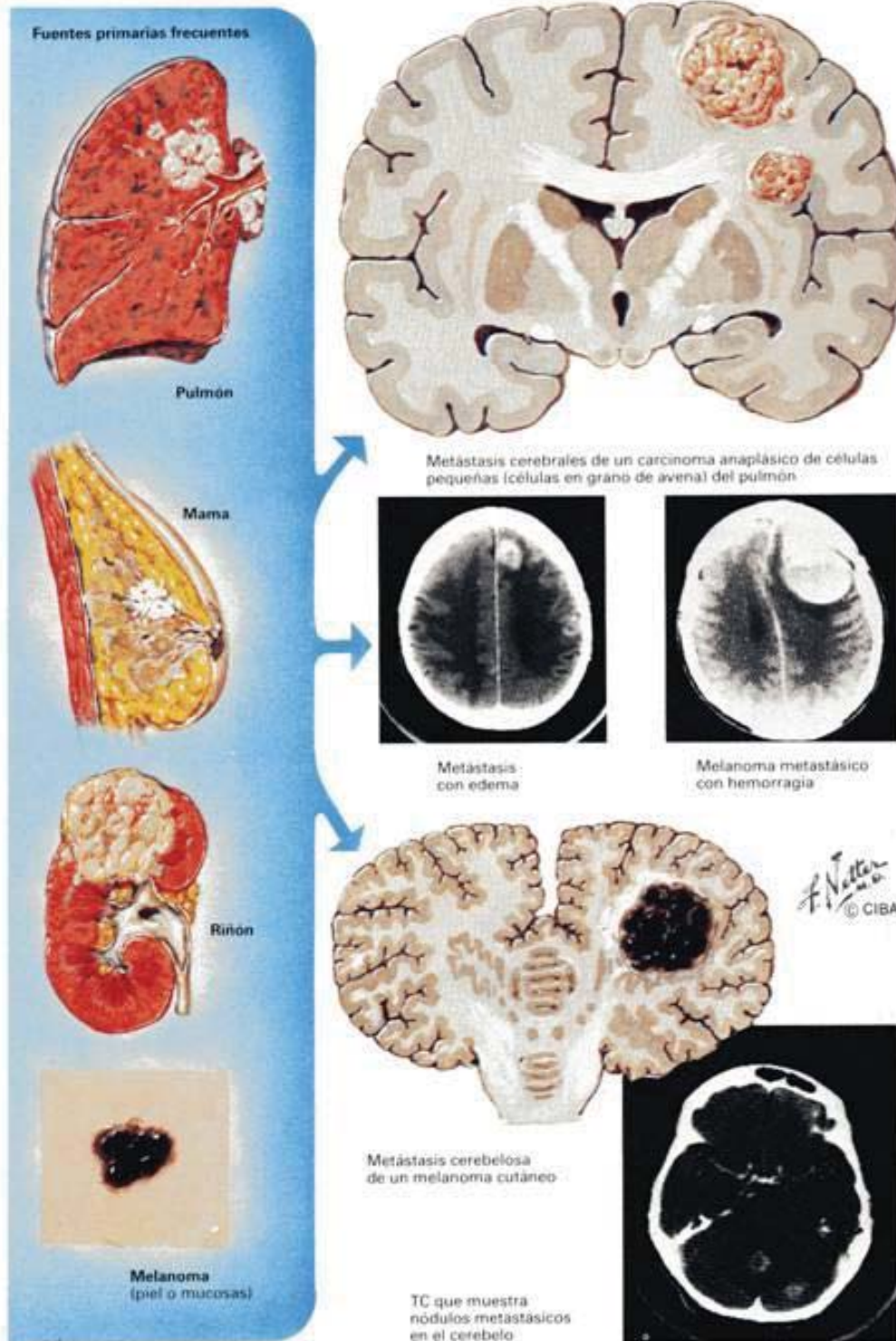






## Meningiomas en diferentes localizaciones



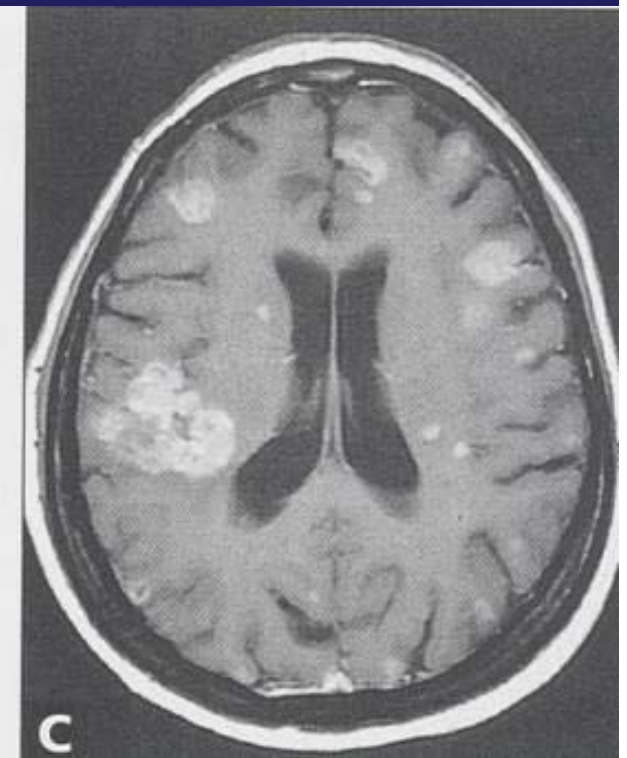
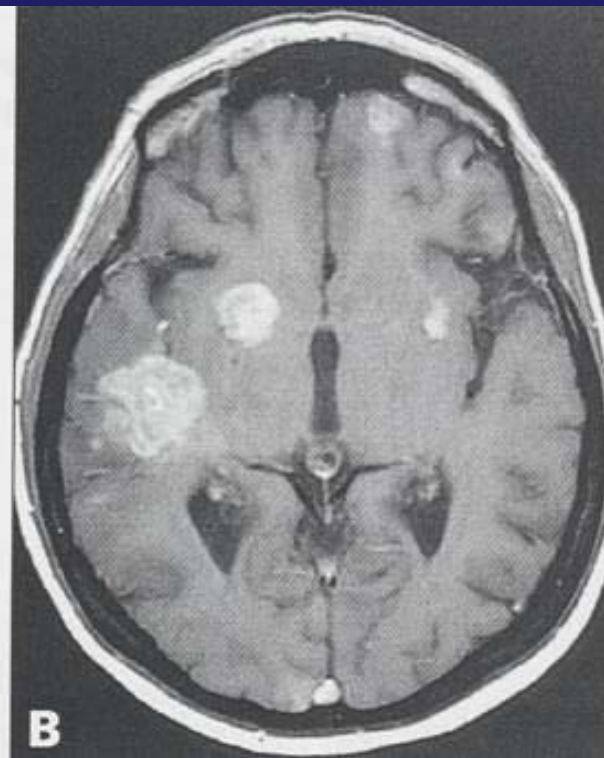
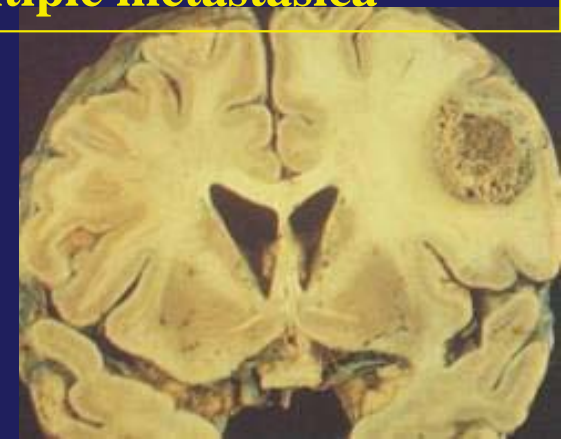
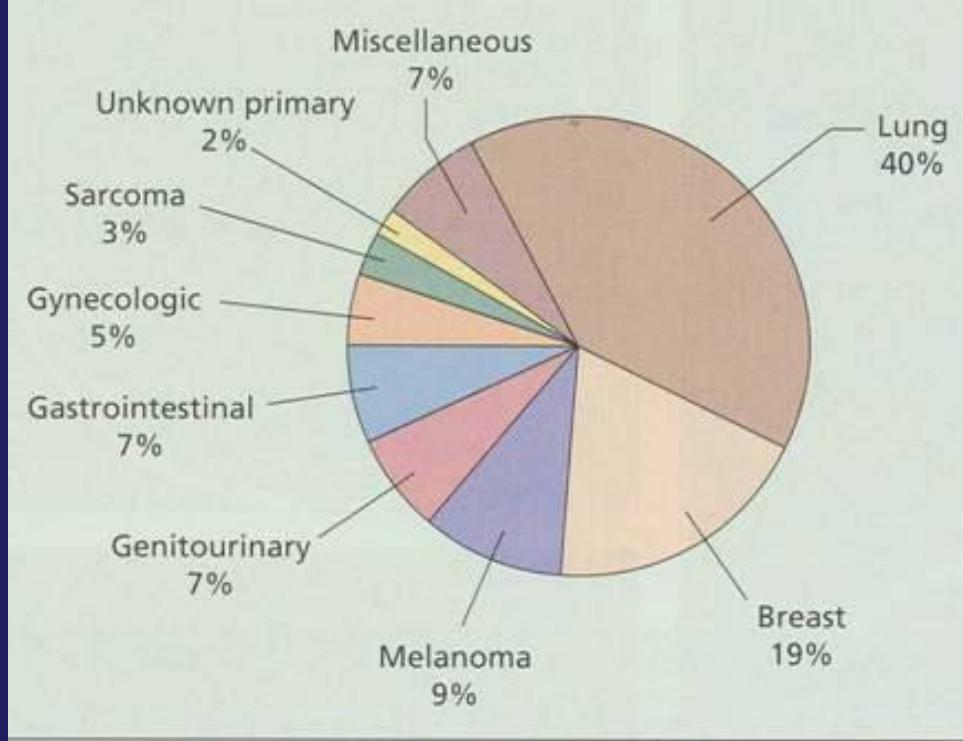


# METASTASIS

- 50% de los tumores cerebrales en términos absolutos (15-20% en series clínicas neuroquirúrgicas; sólo un tercio son solitarias)
- 30% de las muertes causadas por cáncer (un 26% de los enfermos tienen siembras cerebrales en la autopsia; a veces son de origen desconocido = no se localiza el tumor primario en el momento del diagnóstico). Con frecuencia son múltiples
- **Tratamiento.** Tumor primario + Cirugía en casos con lesión única grande. Radioterapia convencional seguida de radioterapia estereotaxica (en casos con < 3 lesiones) + quimioterapia en algunos casos



**Frecuencia según tumor primario de las metástasis cerebrales. Foto necróptica de tumor metastásico y TAC y RM característicos de siembra múltiple metastasica**



# ADENOMAS HIPOFISARIOS



## • Adenomas Hipofisarios

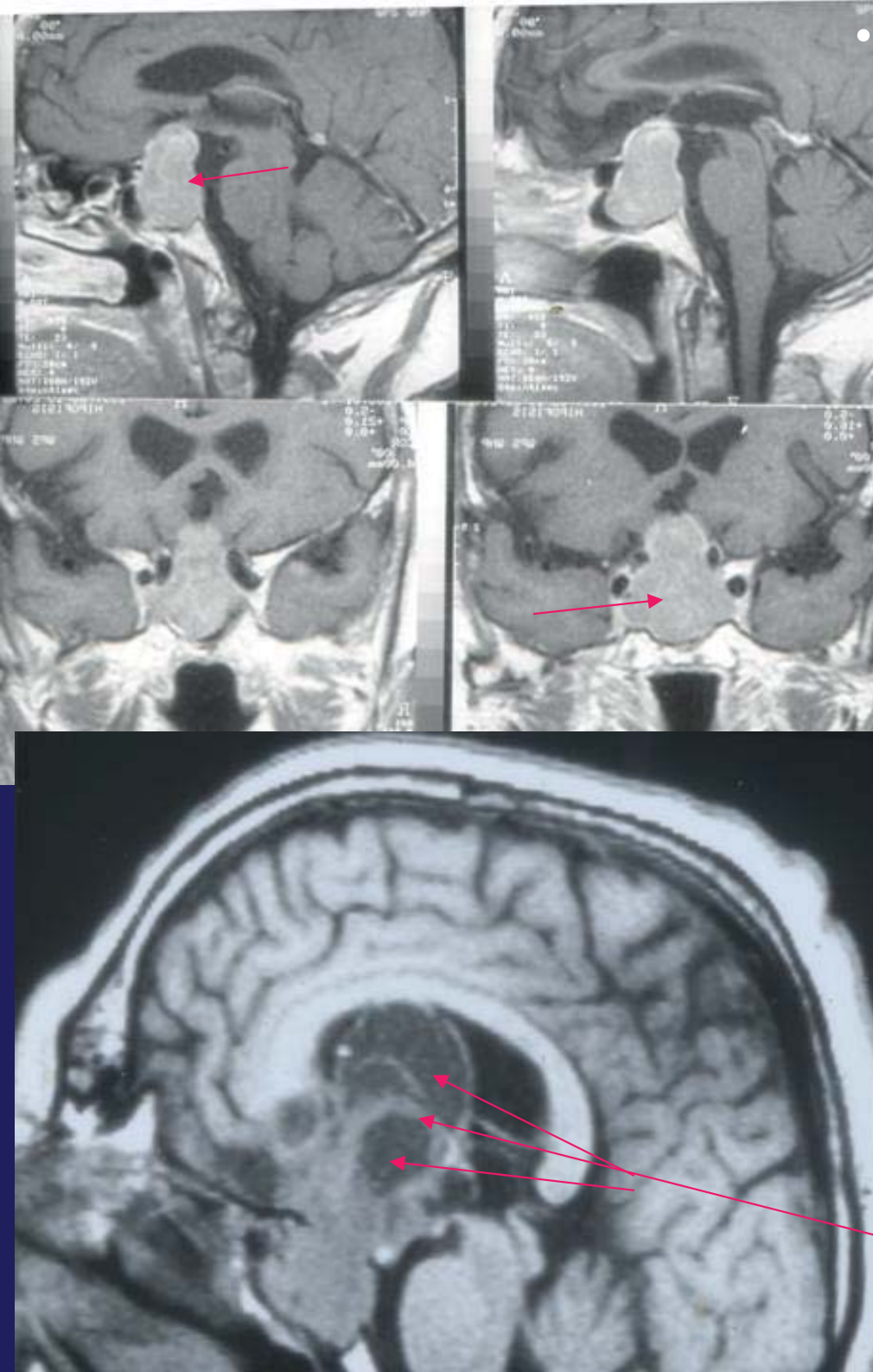
### –Tipos según tamaño

- Microadenomas (< 1cm intrasellares) vs
- Macroadenomas (con destrucción sellar y expansión extra-intracraneal)

### –Tipos según producción hormonal

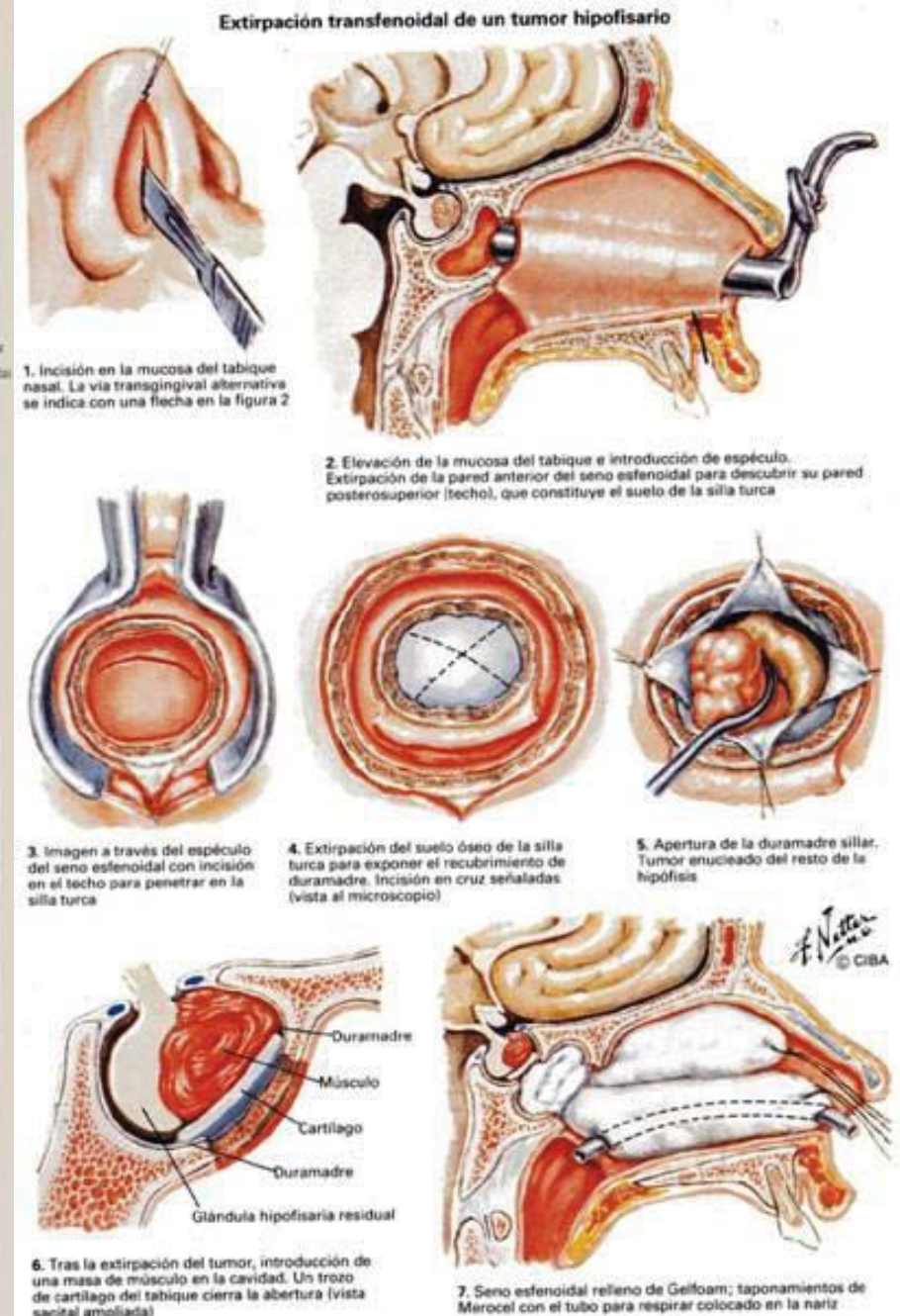
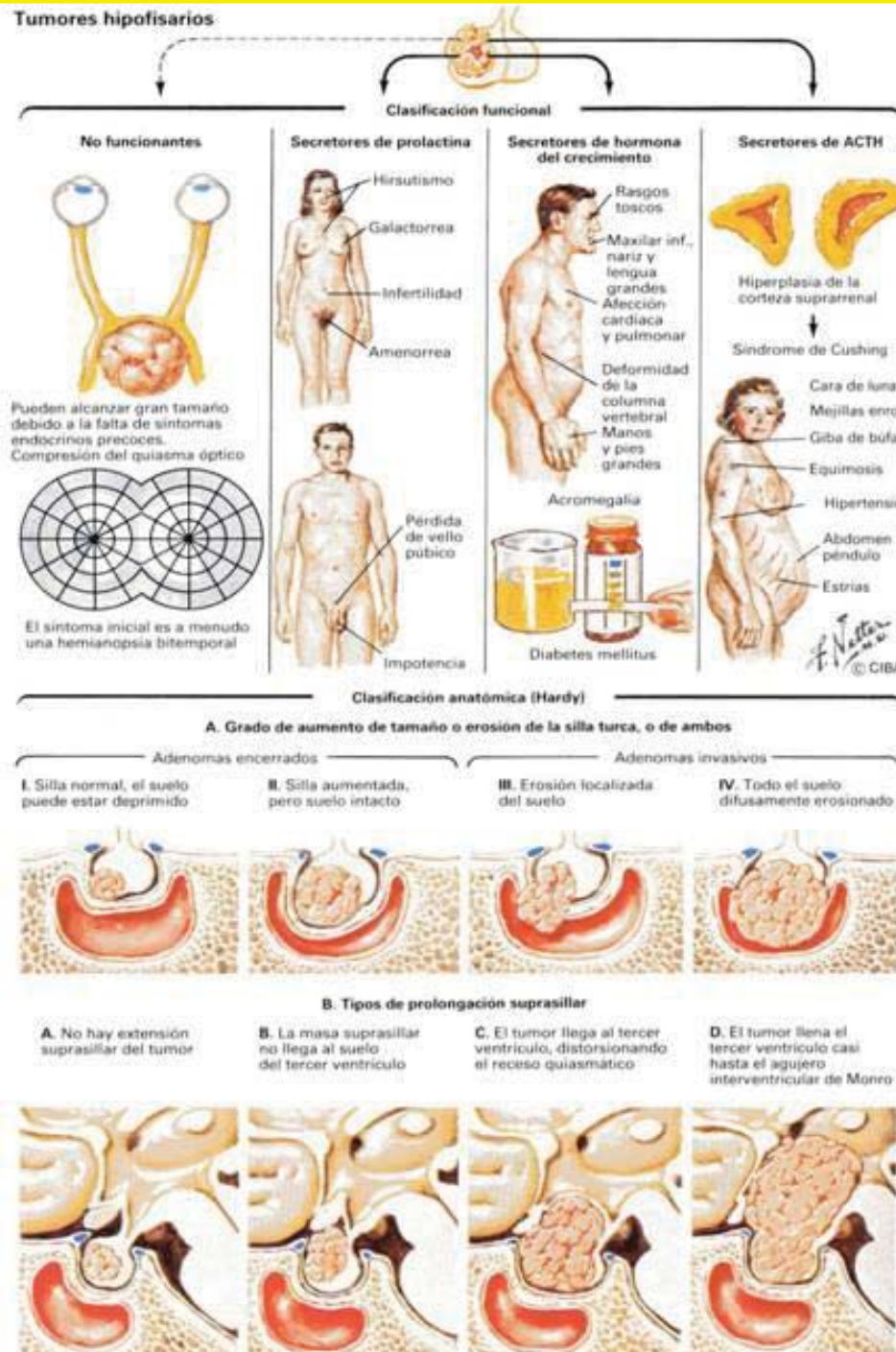
- **No productores** de hormona (20%)  
(alcanzan mayor tamaño cefalea + Compromiso visual)
- Productores de **prolactina** (20-30%)
  - Amenorrea-Galactorrea (mujer);  
Pérdida libido (hombre)
- Productores de **Hormona crecimiento** (GH) (15-20%)
  - Gigantismo y Acromegalia
- Productores de **ACTH** (enfermedad de Cushing) (15%)

Dos ejemplos de Macroadenoma en RM (el de abajo tiene componentes quísticos. La silla turca está destruida)





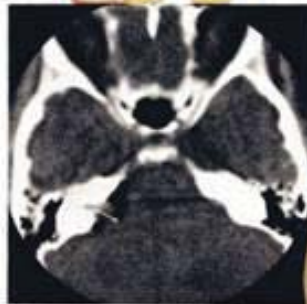
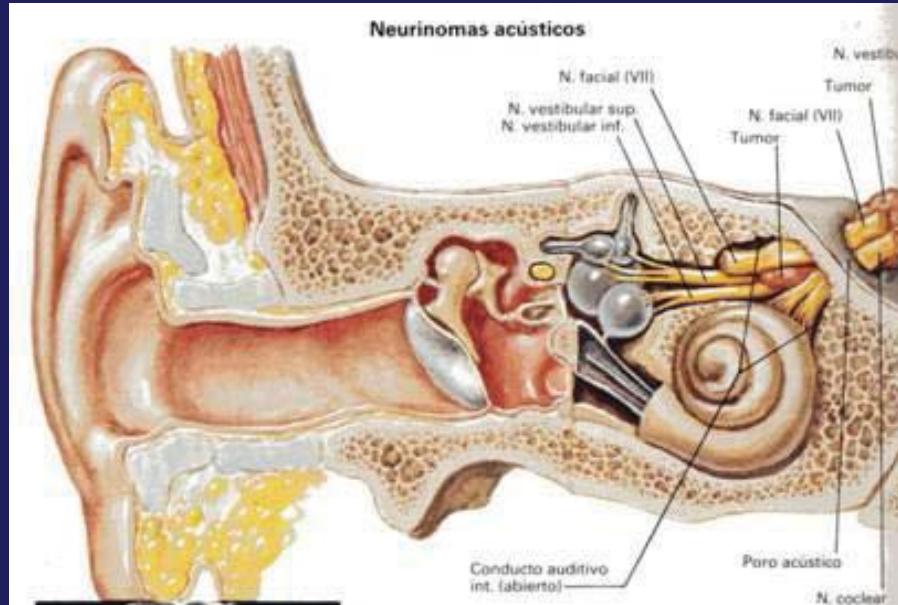
# Esquemas de la compresión del quiasma y de las endocrinopatías producidas por los diferentes tipos de adenoma. Esquemas de micro y macroadenomas y del abordaje quirúrgico transesfenoidal



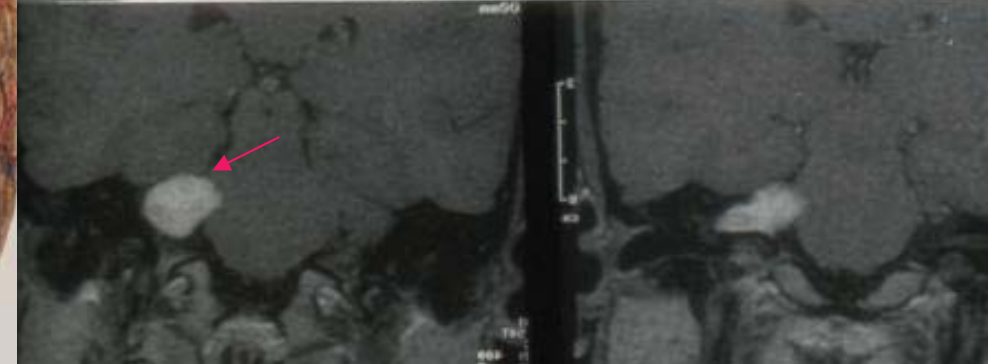
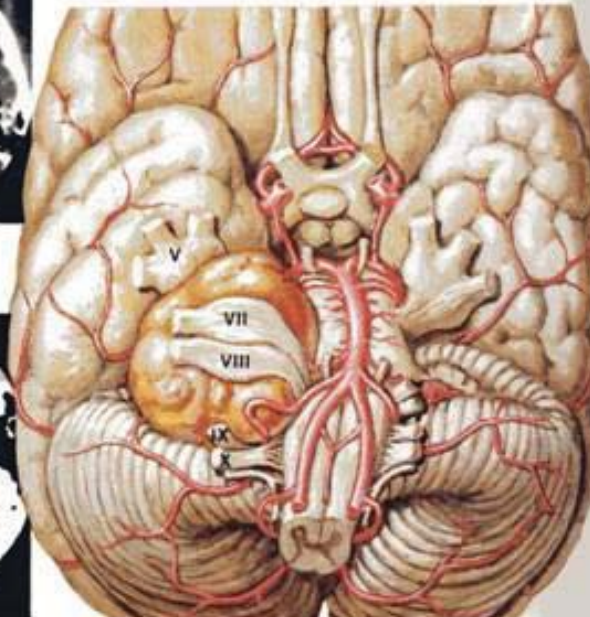
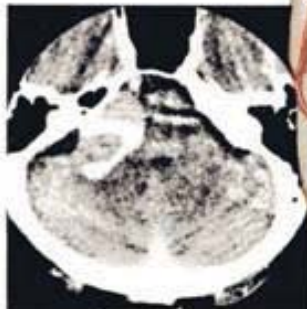


¡ OJO con las SORDERAS ;  
Remitir paciente al O.R.L.

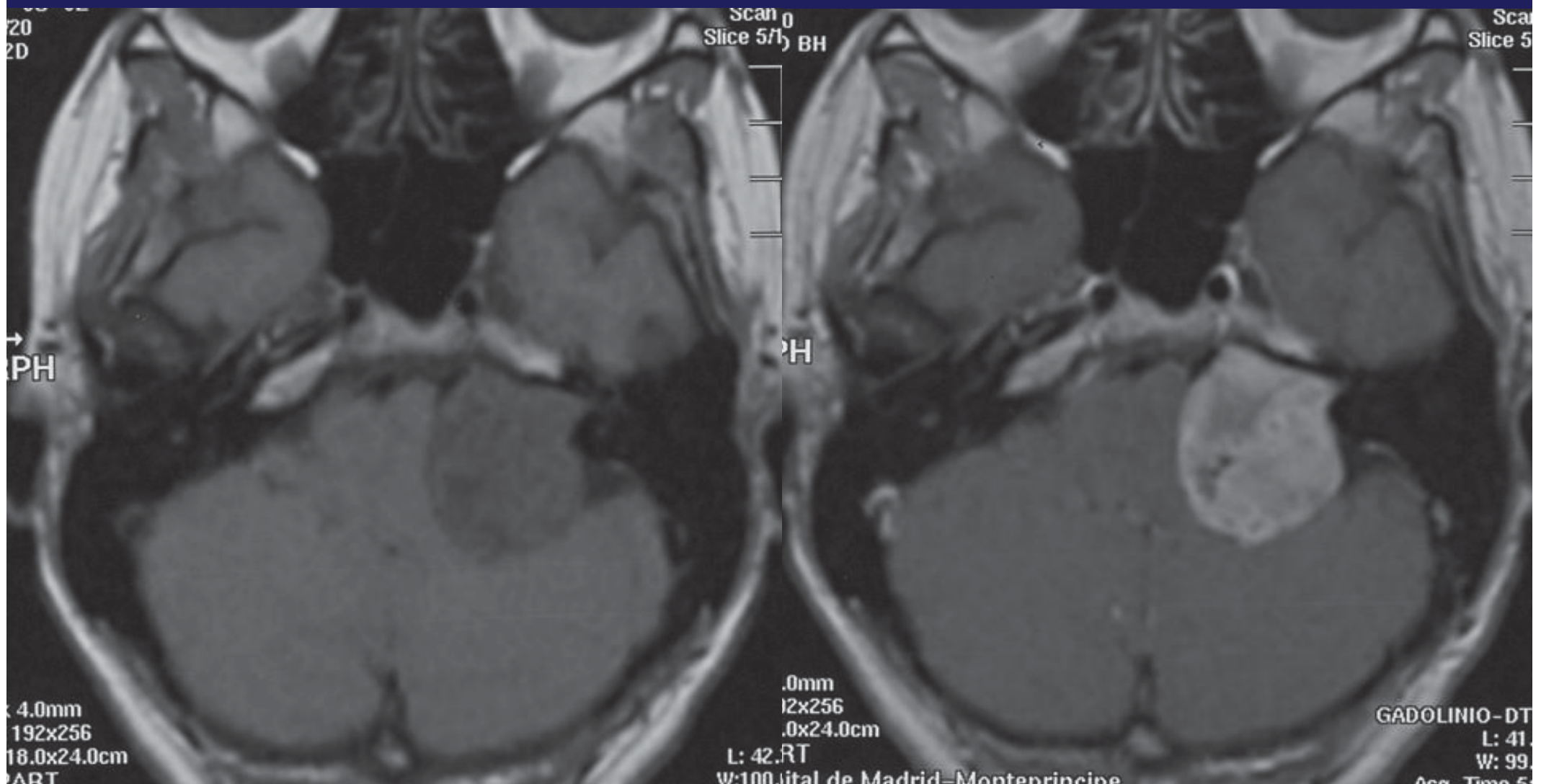
# Neurinoma VIII par



TC que muestra un pequeño neurinoma acústico que expande el poro acústico izquierdo



# Hipoacusia de 6 meses de evolucion. Neurionoma antes y despues de la inyección de contraste





# **TUMORES CEREBRALES**

## **Tratamiento**

- **Tratamiento Médico**

- Reducción del edema vasogénico (dexametasona 8-12 mg dosis carga; despues 4 mg/6-8 horas; fenitoina u otros fármacos anticomiciales si presentación por crisis epilepticas focales o generalizadas)

- **Cirugía**

- Radical a ser posible (en tumores extracerebrales como meningioma, neurinoma, adenoma, etc) vs Citorreductora o biopsia (Gliomas)

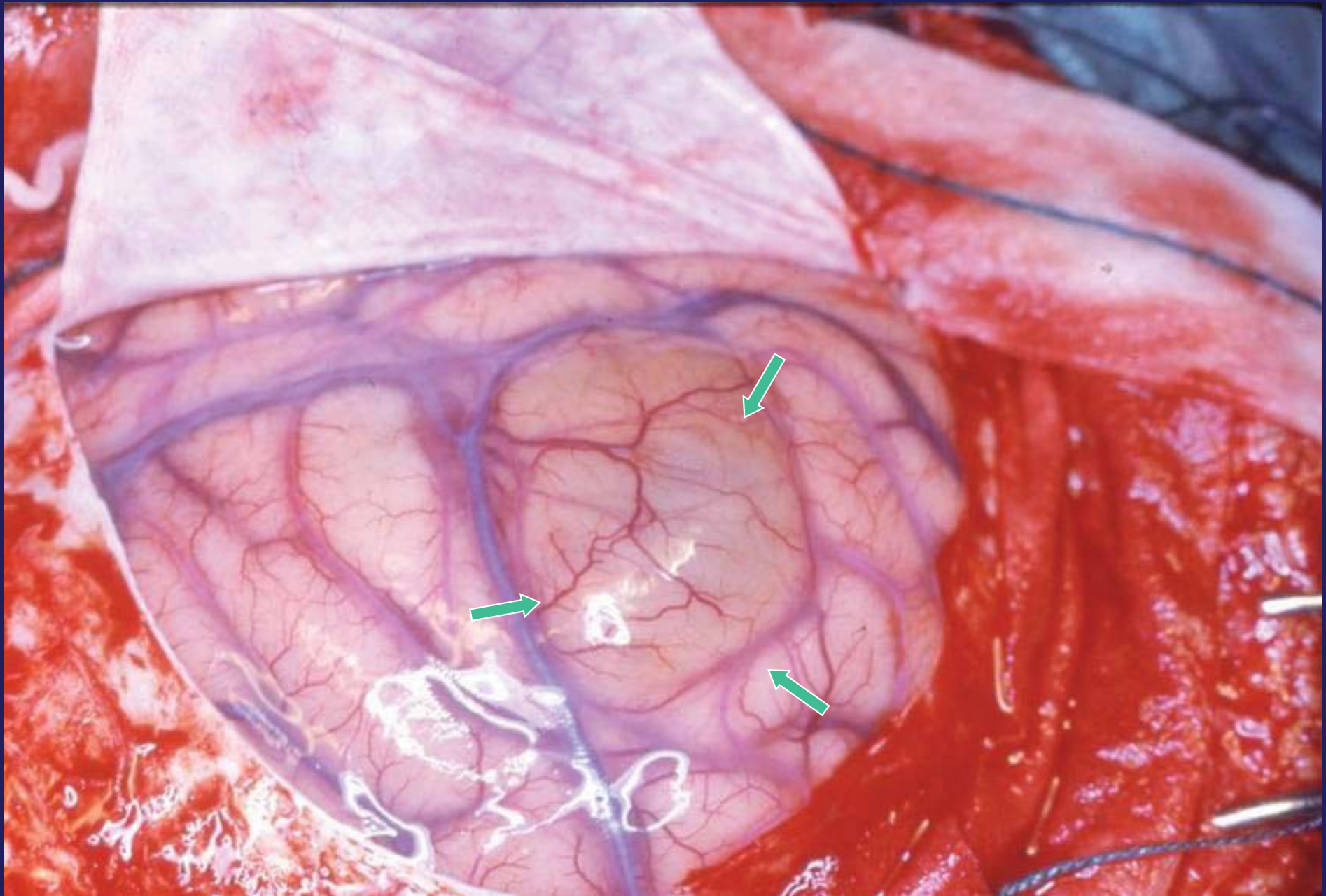
- **Radioterapia**

- Holocraneal (convencional) (4.5-6.5 Gy)
- Conformada
- Estereotaxica (Radiocirugía)
- Intersticial

- **Quimioterapia**

- **Inmunoterapia, Terapia génica**

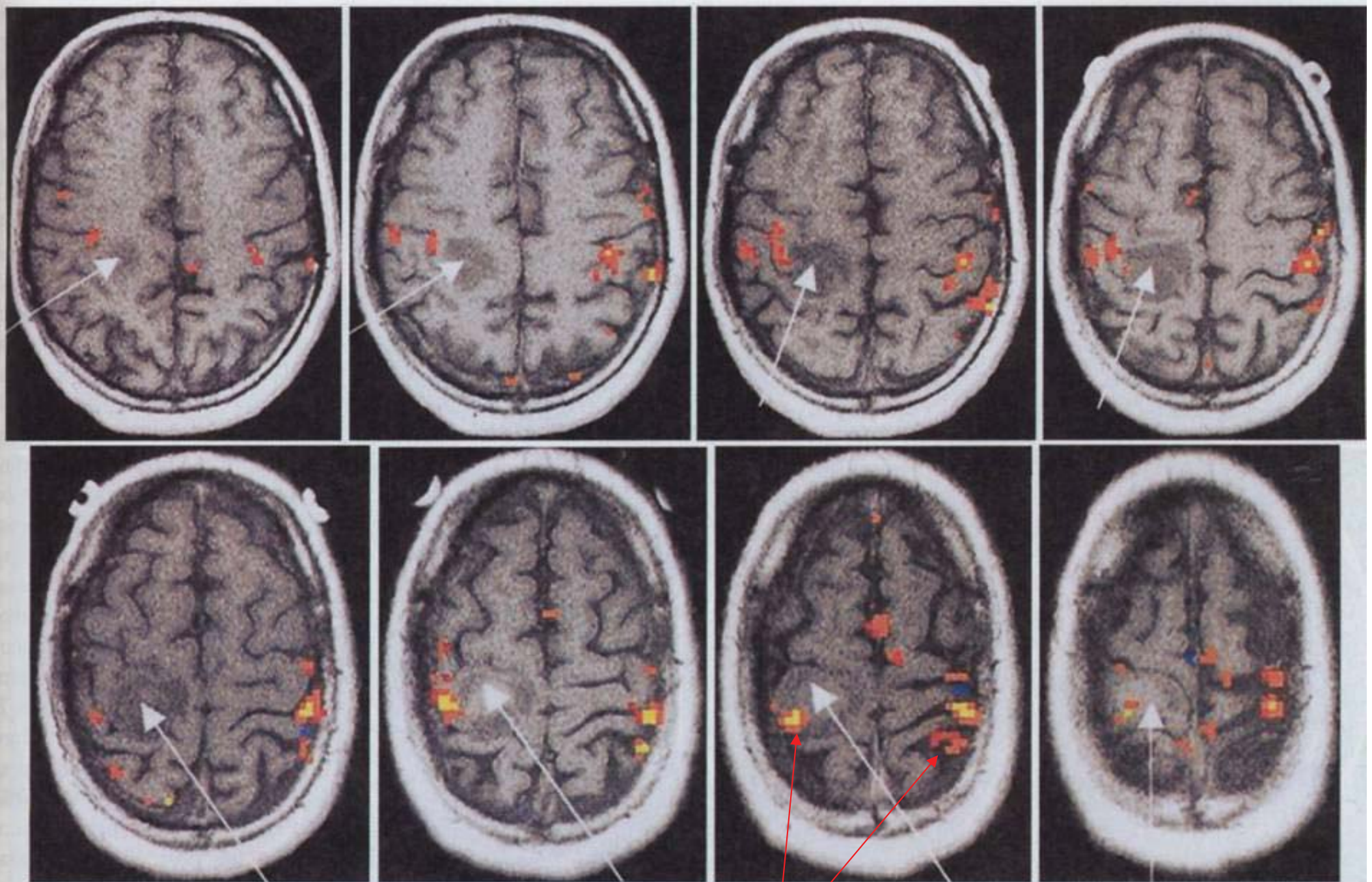
Imagen de astrocitoma anaplasico al abrir la duramadre. Notar el ensanchamiento de las circunvoluciones cerebrales afectas por el tumor





## Indicación quirúrgica en patología tumoral cerebral

- En la actualidad los estudios pre e intraoperatorios permiten localizar las áreas funcionales próximas a los gliomas, y **aumentar así con seguridad el grado de resección**. (VER DIAPOSITIVAS SIGUIENTES)
- Sin embargo, el “aumento de la masa tumoral extirpada” cambia sólo discretamente la evolución biológica de los gliomas. Actualmente, la cirugía permite hacer **resecciones más completas con mínimo riesgo funcional**, pero aún no se ha demostrado de manera concluyente que mejore el pronóstico final (incremento de supervivencia relacionada con la enfermedad).



Estudio de RM funcional en la que se ordeno al paciente una tarea motora (mover los dedos de las manos, para localizar el area motora correspondiente (zonas en color) y ver asi su relación con el tumor  
Señalado por las flechas blancas: Este estudio permite al cirujano evitar lesionarlas durante la cirugía



Aparte del estudio con resonancia magnetica funcional preoperatorio, que permite localizar areas funcionales (motoras o del lenguaje, se puede recurrir a la estimulación del cortex cerebral durante la intervención (esta se puede hacer con el enfermo anestesiado convencionalmente, o bien con el enfermo despierto - anestesia local, cuando se requiere localizar las áreas del lenguaje- ). Aquí se muestra un electrodo bipolar estimulando la corteza motora, que desencadena contracciones de los musculos correspondientes

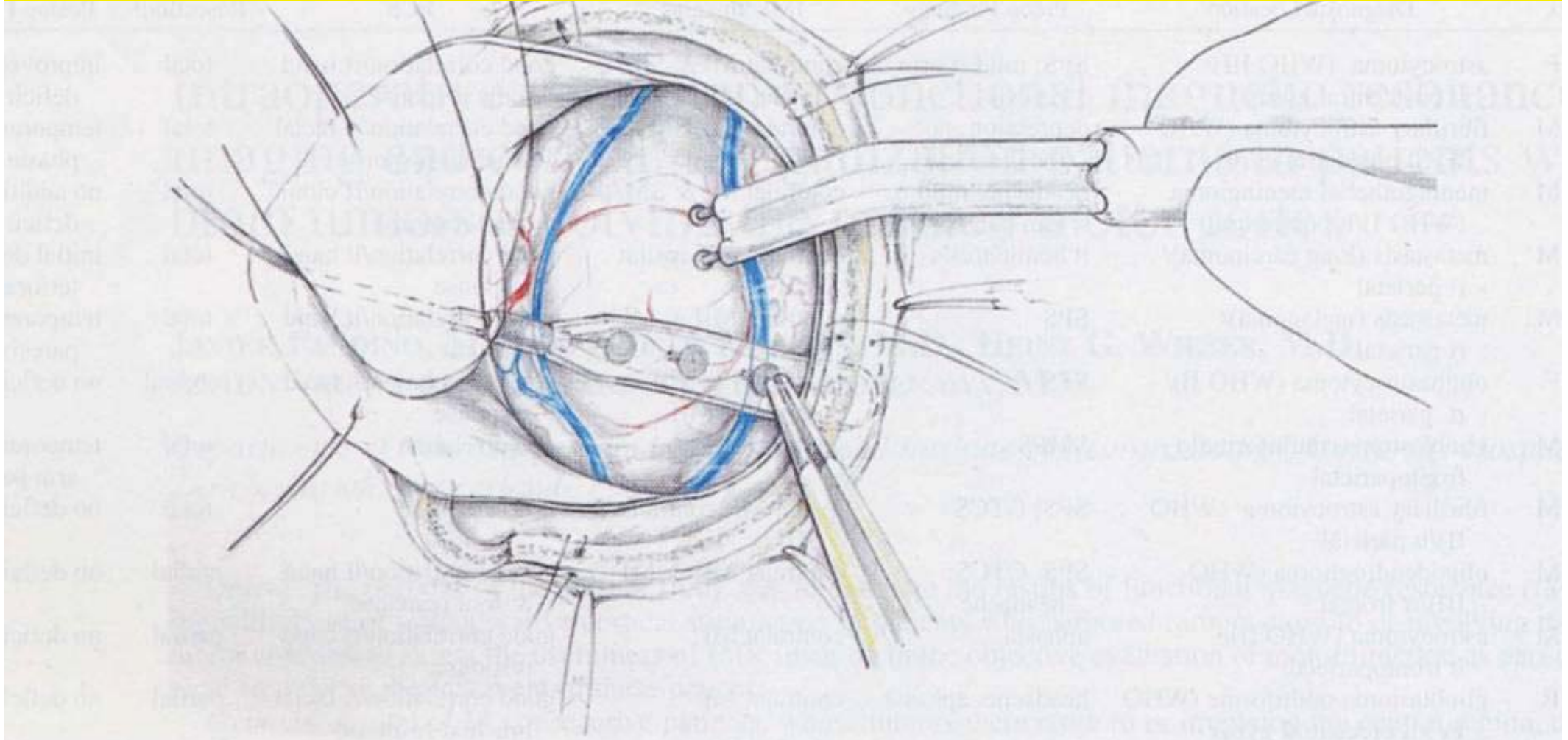
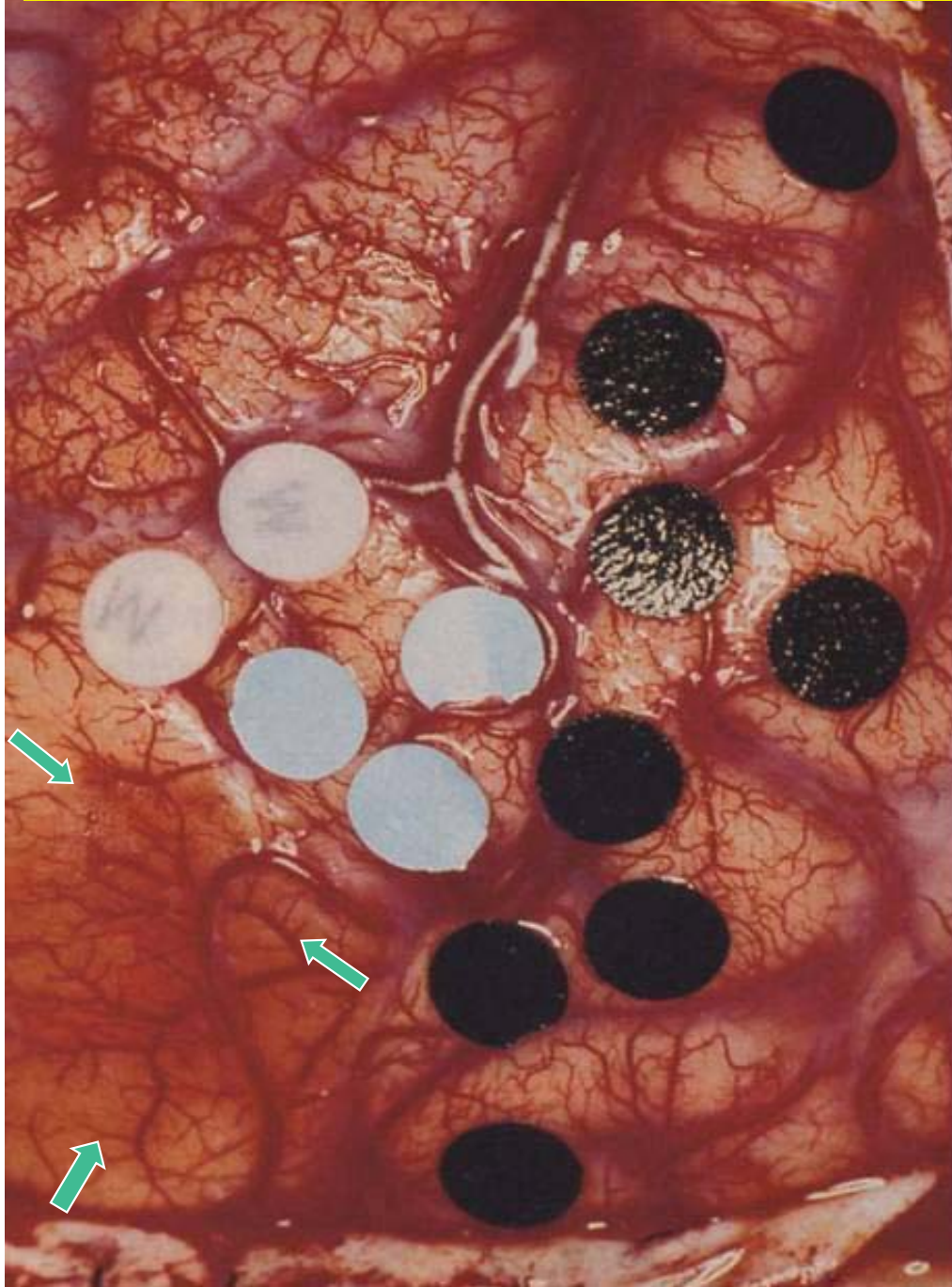


FIG. 1. Artistic illustration depicting intraoperative cortical stimulation in a patient with a low-grade astrocytoma involving the precentral gyrus (such as in the patient in Case 2). Stimulation was performed using a bipolar probe and strip electrodes to identify the motor cortex. (cuando no se expone por completo en la craniotomía)

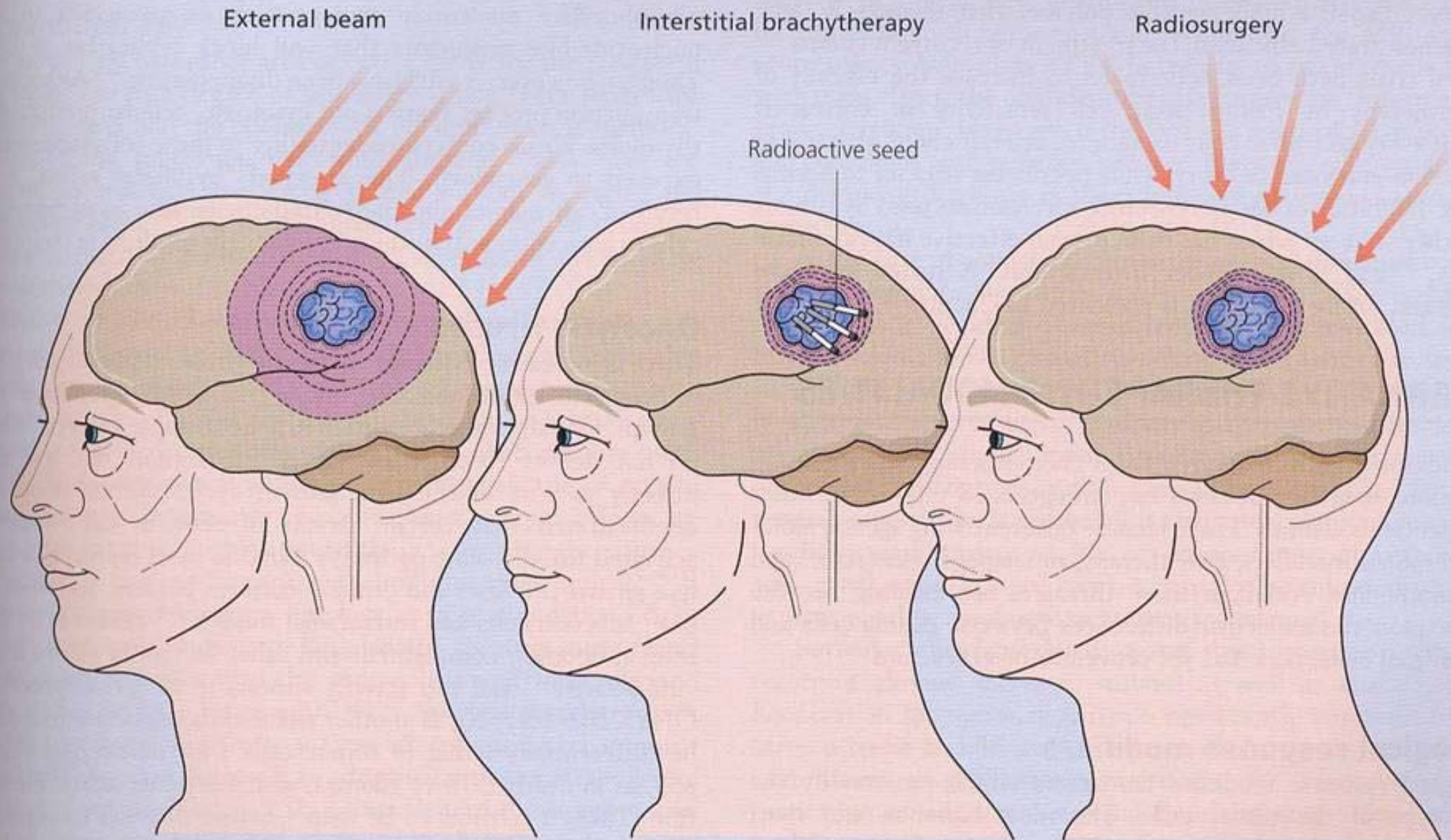


**Marcadores negros señalan áreas cuya estimulación evocó contracciones de cara y brazo señalando así el area motora primaria. Los marcadores azules-blancos señalan áreas donde se obtuvo “speech arrest” con estimulación. El tumor se localizaba en posición anteroinferior (girus ensanchados (flechas) que fue resecado). Alteracion del lenguaje (hablado) durante dos meses que acaba revirtiendo**





# Tipos de Radioterapia

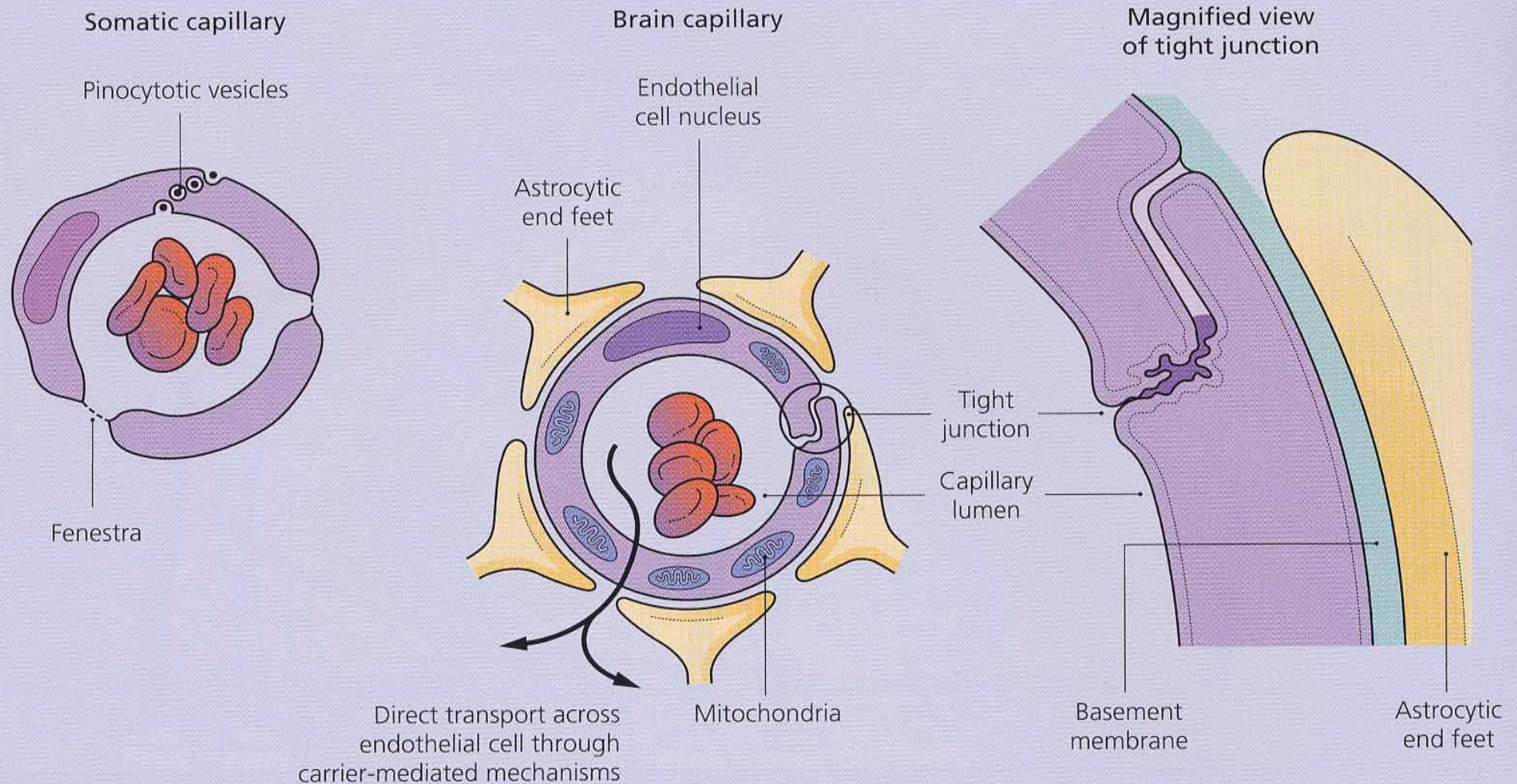


- **Quimioterapia**

- Limitada por barrera hemato-encefálica = estructura peculiar del capilar cerebral formada por (uniones estrechas de células endoteliales + membrana basal + prolongaciones astrocitarias perivasculares) que limita el paso de macromoléculas como algunos antibióticos y agentes quimioterápicos (nitrosureas, vincristina, metotrexate, cisplatino, temozolamida, agentes antiangiogénicos) otros)



**Los capilares cerebrales son diferentes del resto de la economía.** La membrana basal es diferente, las uniones intercelulares del endotelio son “estrechas”, y ademas estan recubiertos por fuera por los pies de los astrocitos. Este triple componente representa lo que se llama **BARRERA HEMATOENCEFALICA**, que aunque es un mecanismo protector, condiciona una dificultad de paso para moléculas de alto peso, limitando así el paso de colorantes vitales, antibioticos, agentes quimioterapicos, etc. Los procesos inflamatorios (meningitis), tumorales, abscesos, etc alteran la impermeabilidad de la barrera permitiendo el escape de agua y proteínas = edema vasogenico



- **Inmunoterapia** (en fase experimental)
  - Restaurativa: (Estimular el sistema inmune del paciente con interferon, interleukinas)
  - Pasiva: Administrar anticuerpos específicos contra el tumor
  - Adoptiva: (Administrar células inmunes – linfocitos - del paciente activadas “in vitro” con interleukinas)
  - Activa: Inmunizar al paciente con antígenos específicos contra el tumor



- **Terapia génica:**
  - Transferencia de genes inmunoestimuladores a las células inmunitarias
  - Vacunas antitumorales preparadas con ingeniería genética
  - Uso de vectores virales (retrovirus) para infectar células tumorales y liberar material genético (gen de la timidin-kinasa) + ganciclovir

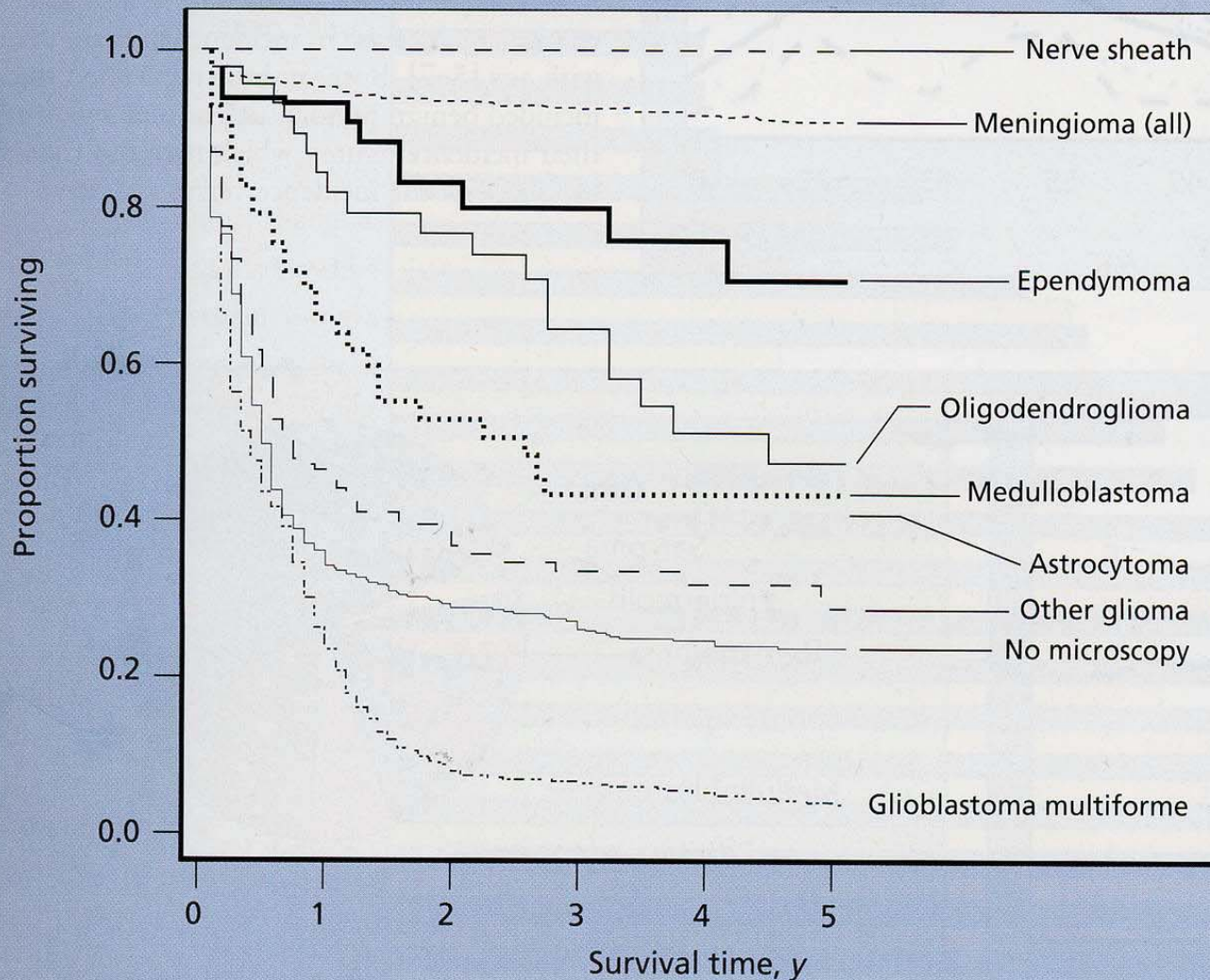
## TUMORES CEREBRALES Pronóstico

- Gliomas
  - Sólo se cura el pilocítico cuando se puede extirpar
  - Supervivencias largas (> 5-15 años con astrocitoma, oligodendroglioma y ependimomas isomorfos (grado II)
  - Supervivencia 3-5 años con astrocitoma anaplásico
  - Supervivencia 1.1 años con glioblastoma
- Favorable (curación o largas supervivencias) en:
  - Meningiomas, neurinomas, adenomas, tumores inclusion, germinomas y otros



# PRONOSTICO EN TUMORES INTRACRANEALES

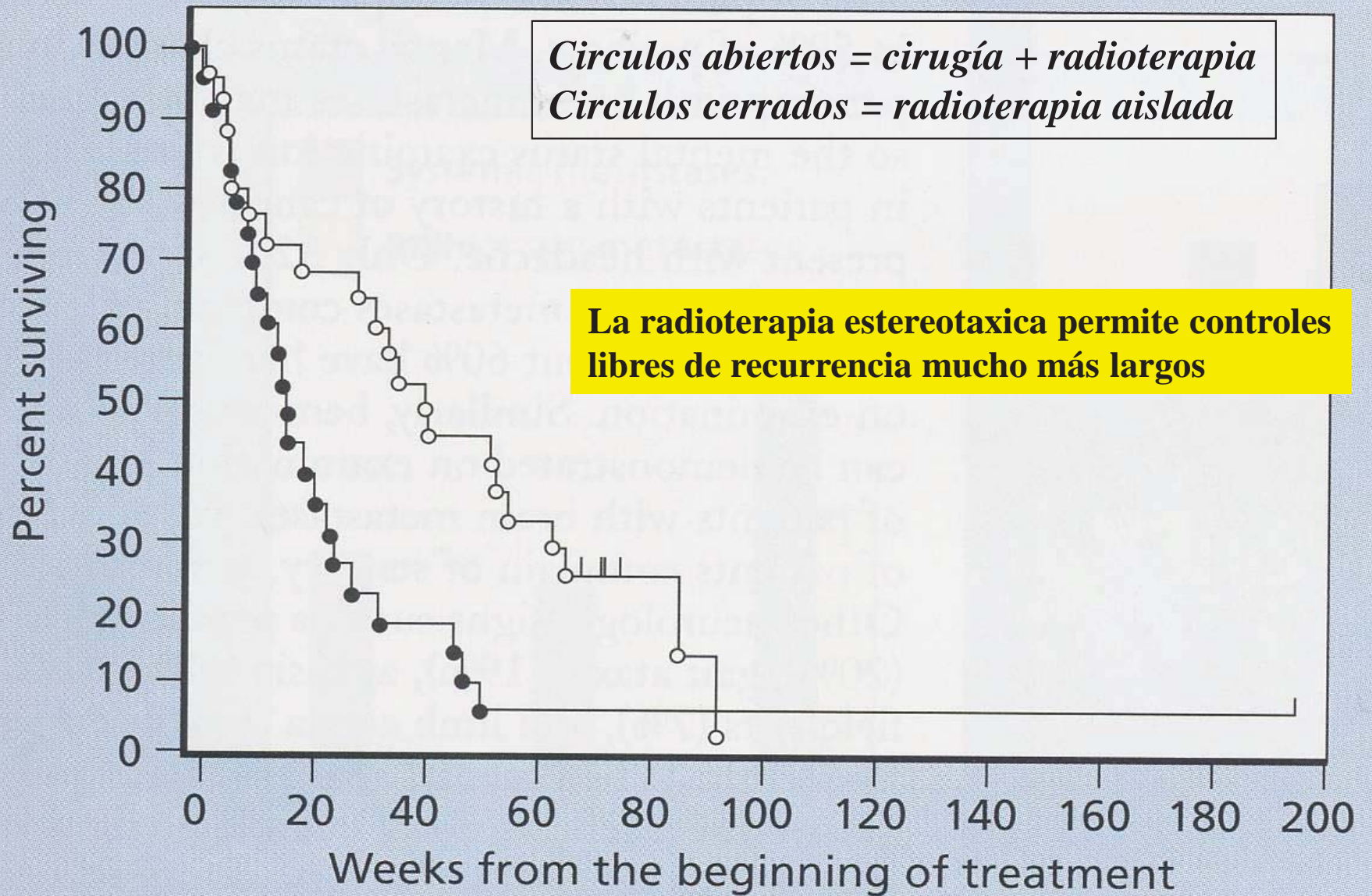
## Curvas actuariales de supervivencia en pacientes con diferentes tipos de tumores cerebrales



**Figure 8-6.** Kaplan-Meier survival curves for patients with various types of central nervous system tumors. The data are from the Victorian Cancer Registry in Victoria, Australia, from 1982 to 1991 [1]. As the survival curves show, glioblastoma multiforme is almost invariably lethal, and survival time is short, with less than 5% of patients surviving 5 years. Meningioma, on the other hand, has little effect on the survival of the patient. (This curve includes both benign and malignant meningiomas.) Patients with ependymoma, low-grade astrocytoma, or oligodendroglioma have intermediate survival curves and can live for years after their initial diagnosis. The astrocytoma curve includes anaplastic and well-differentiated tumors. The curve indicating “no microscopy” refers to tumors that were identified on clinical and radiologic study only.



## Curvas actuariales de supervivencia en pacientes con metástasis cerebrales





## Escala de Karnofsky para la medición del estado funcional y la calidad de vida

**Esta escala se emplea ampliamente en el paciente neurológico, para medir su capacidad funcional ANTES Y DESPUES DE LOS TRATAMIENTOS**

### PUNTUACIÓN

100	Buen estado de salud, sin síntomas ni signos de enfermedad.
90	Los pacientes pueden realizar las actividades normales. Se aprecian signos y síntomas menores de la enfermedad.
80	Los pacientes pueden realizar las actividades normales, pero con dificultad y un esfuerzo considerable.
70	Los pacientes pueden cuidar de sí mismos, pero ya no pueden realizar las actividades normales ni llevar a cabo tareas que requieran un esfuerzo físico.
60	Los pacientes pueden cuidar de sí mismos, pero necesitan ayuda de forma ocasional.
50	Los pacientes necesitan una ayuda considerable y a menudo requieren tratamiento médico.
40	Los pacientes presentan grave incapacidad física y necesitan cuidados especiales.
30	Los pacientes no pueden cuidar de sí mismos. Es aconsejable la hospitalización, incluso si no se ha llegado aún a la fase terminal.
20	Es necesaria la hospitalización. Los pacientes están en estado grave y requieren tratamiento de sostén.
10	Los pacientes están moribundos y el proceso patológico progresa rápidamente.
0	Muerte.



# TUMORES CEREBRALES Peculiaridades en Niños

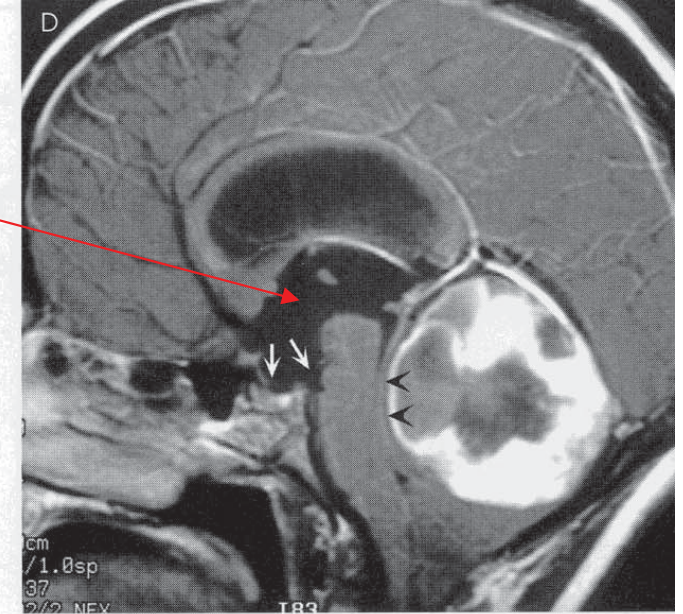
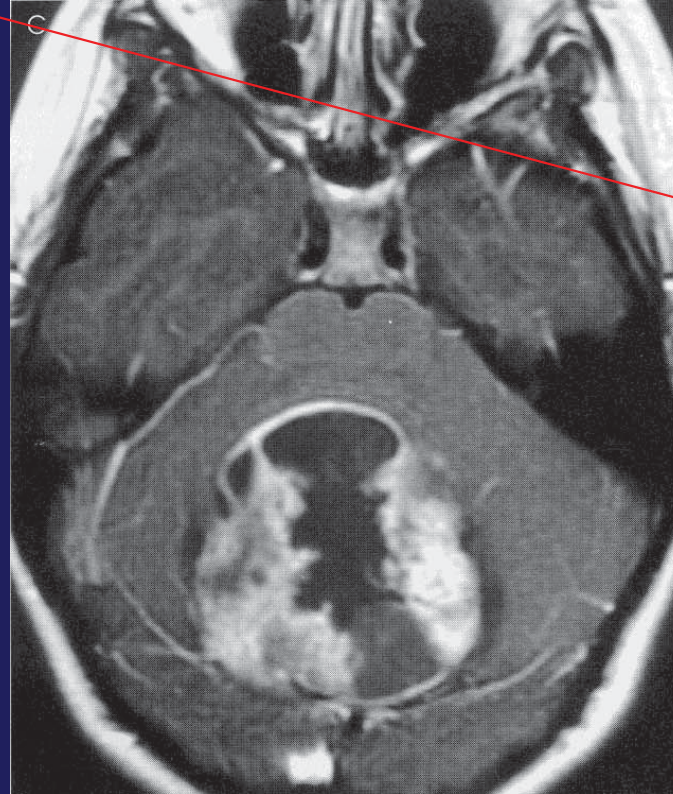
- Localización
  - 40% supratentoriales (astrocitomas, ependimoma, craneofaringioma, PNET, )
  - 60% Infratentoriales (la mayoría causan hidrocefalia obstructiva)
    - Astrocitoma cerebelo (25%) o tronco (10%)
    - Ependimoma (10%)
    - Meduloblastoma (30%)
- Son raros los meningiomas, adenomas, neurinomas y metástasis



**A:** Masa con componentes sólido y quístico en la mitad de la fosa posterior, que en B (secuencia en T2) son hiperintensos en relación al parenquima e isointensos con relación al LCR, respectivamente. Tras la inyección de contraste las partes sólidas captan (C y D) intensa y heterogeneamente.

Hay hidrocefalia obstrucciona con agrandamiento del tercer ventrículo (ver flechas blancas que señalan los recesos dilatados del suelo del tercer ventrículo).

**Diagnóstico:**  
**Astrocitoma pilocítico del cerebelo**





La TAC (A) muestra una masa isointensa con el parenquima centrada en el vermis con áreas de calcificación (hiperdensas).

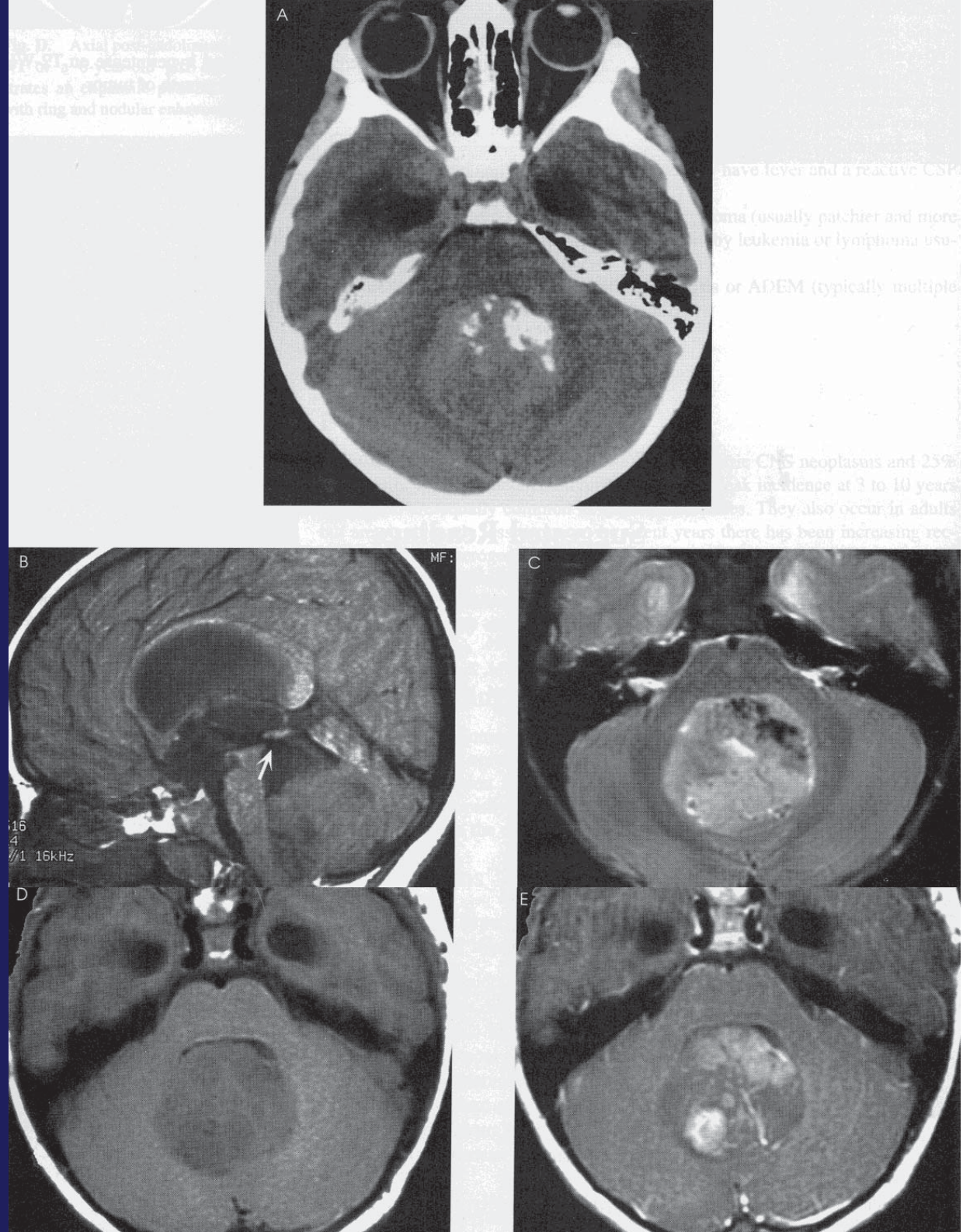
La imagen RM sagital (B) muestra que la masa crece exofíticamente en el interior del 4º ventrículo (en su parte inferior).

La imagen axial (C) en T2 muestra que la masa es moderadamente hiperintensa en relación con el parenquima con áreas de baja intensidad que corresponden a la calcificación vista en la TAC.

Las imágenes axiales en T1 antes (D) y después (E) del contraste muestran captación moderada en parches.

## Diagnóstico: Meduloblastoma

El diagnóstico diferencial es el mismo que se consideró para el astrocitoma pilocítico





**La imagen en T1 sagital (A) muestra una masa hipointensa que insufla el mesencefalo y la protuberancia; en su interior hay pequeños focos de hemorragia.**

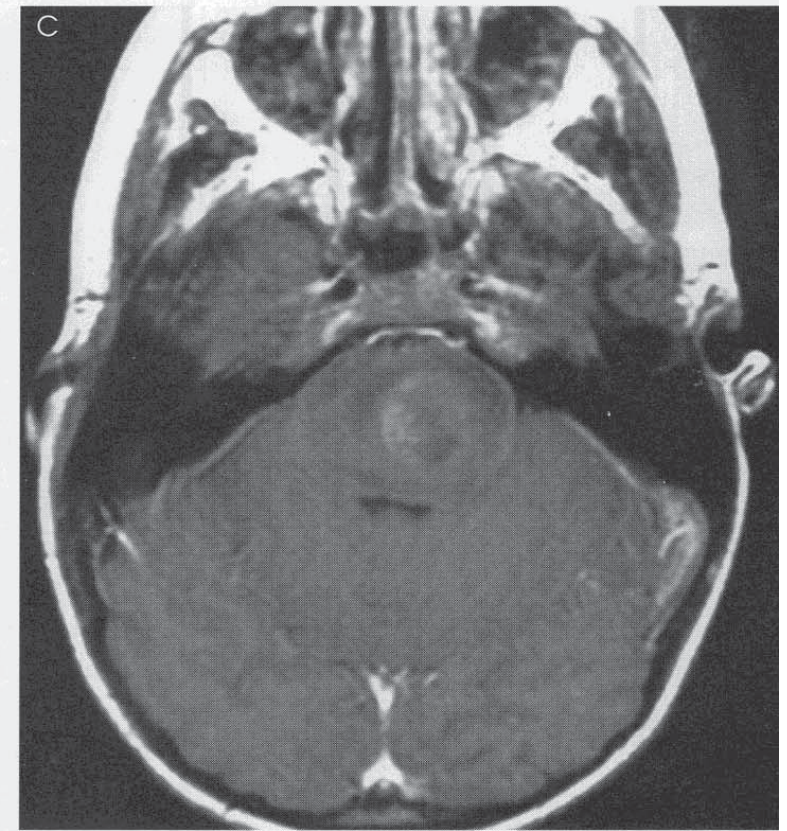
**La imagen (B) en T2 muestra la lesión expansiva hiperintensa con las areas hipointensas pequeñas sugestivas de hemorragia. La parte anterior de la lesión envuelve la arteria basilar.**

**La imagen (C) tras la inyección de contraste muestra discreta captación en el centro de la lesión.**



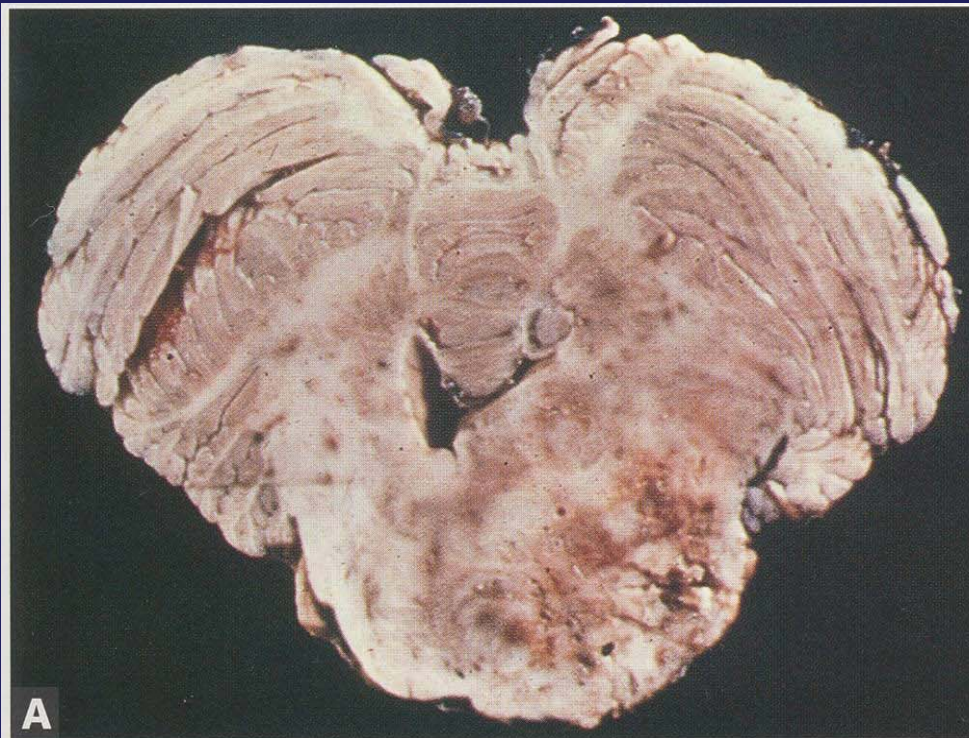
**Diagnóstico: Glioma protuberancial. Son inoperables**

Ver siguiente





## Pieza necrópsica de glioma de tronco cerebral en niño de 7 años de edad que fallece 12 meses después del diagnóstico y tratamiento con radioterapia y quimioterapia



**Figure 8-36.** Brain stem glioma. A 7-year-old boy presented with a 5-month history of slurred speech, gait abnormalities, visual problems, and attention deficit. Magnetic resonance imaging (MRI) scan showed diffuse enlargement of the pons, hypointense on T1 images and hyperintense on T2 images and proton density images (Fig. 8-89). Chemotherapy and radiation therapy were initiated without a biopsy for the presumed diagnosis of brain stem glioma. After an initial positive response to therapy, the patient deteriorated, and died 12 months after initial diagnosis. **A,** Autopsy revealed symmetric nodular enlargement of the pons and medulla with extension into the midbrain and cerebellar white matter.

*(Continued on next page)*



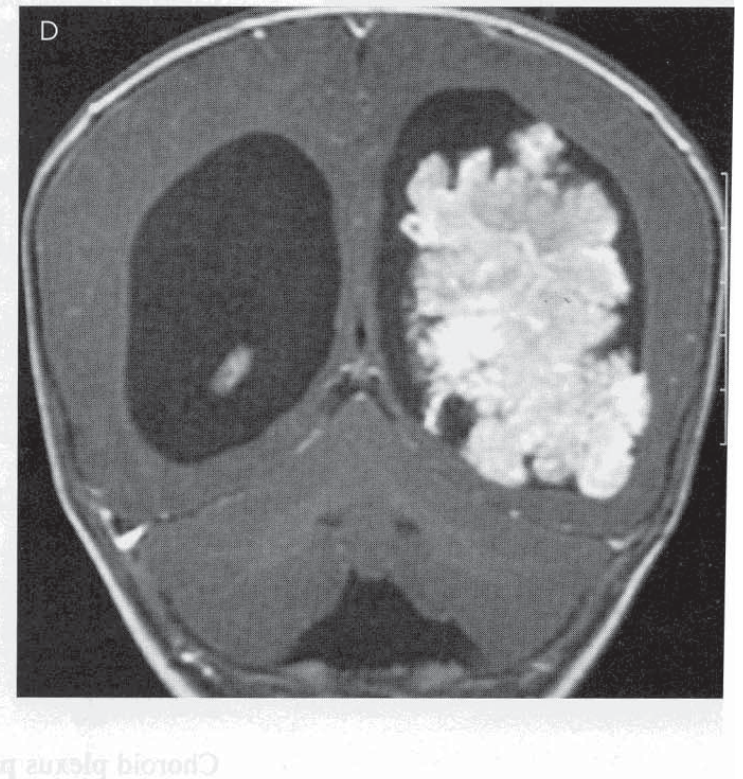
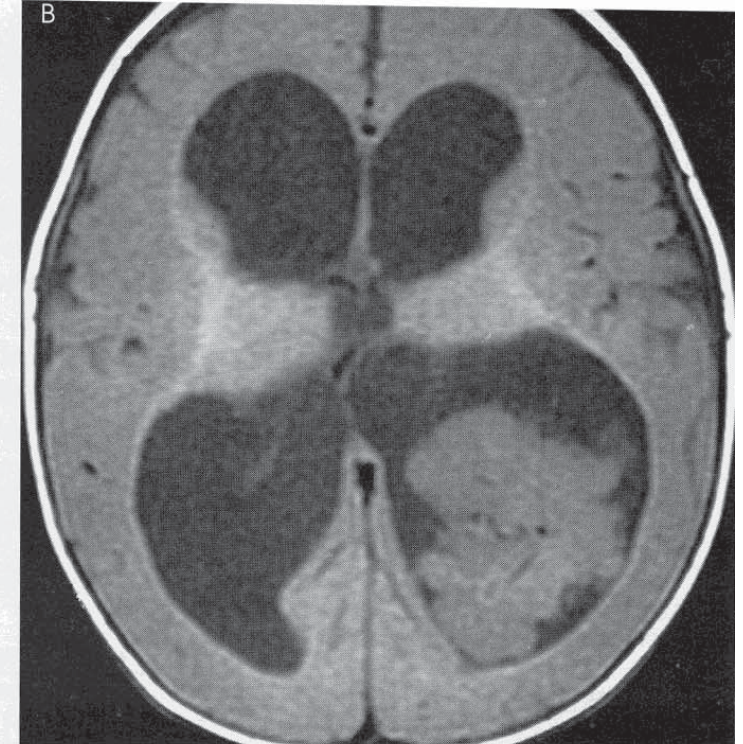
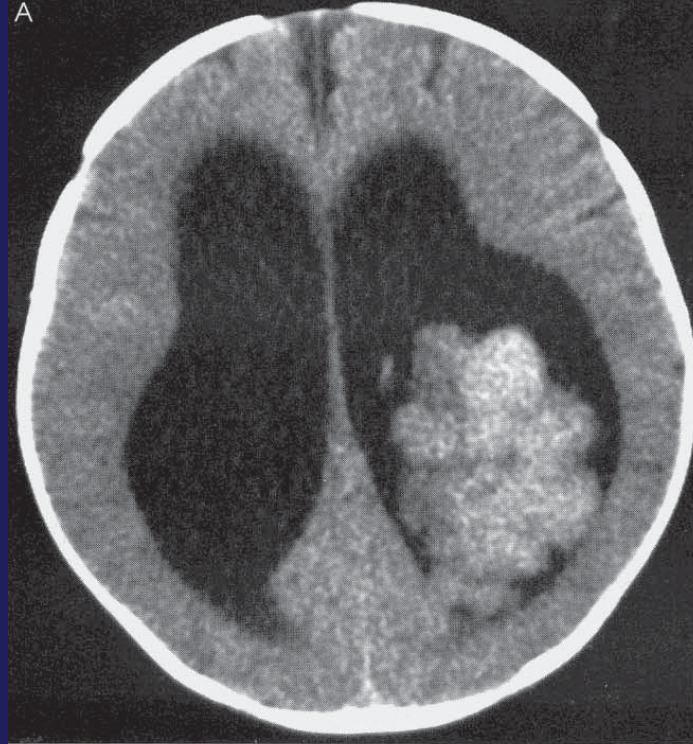
**Niño de 3 meses de edad desarrolló aumento del perímetro cefálico e irritabilidad**

La TAC sin contraste (A) muestra una masa intraventricular lobulada hiperdensa y acompañada de hidrocefalia generalizada.

La RM en T1 (B) muestra la masa isointensa con el parénquima, e isointensa con la sustancia gris en la secuencia T2 (C).

Tras la inyección de contraste (D) la masa capta de manera relativamente homogénea

**Diagnóstico:  
Papiloma del Plexo  
Coroideo**

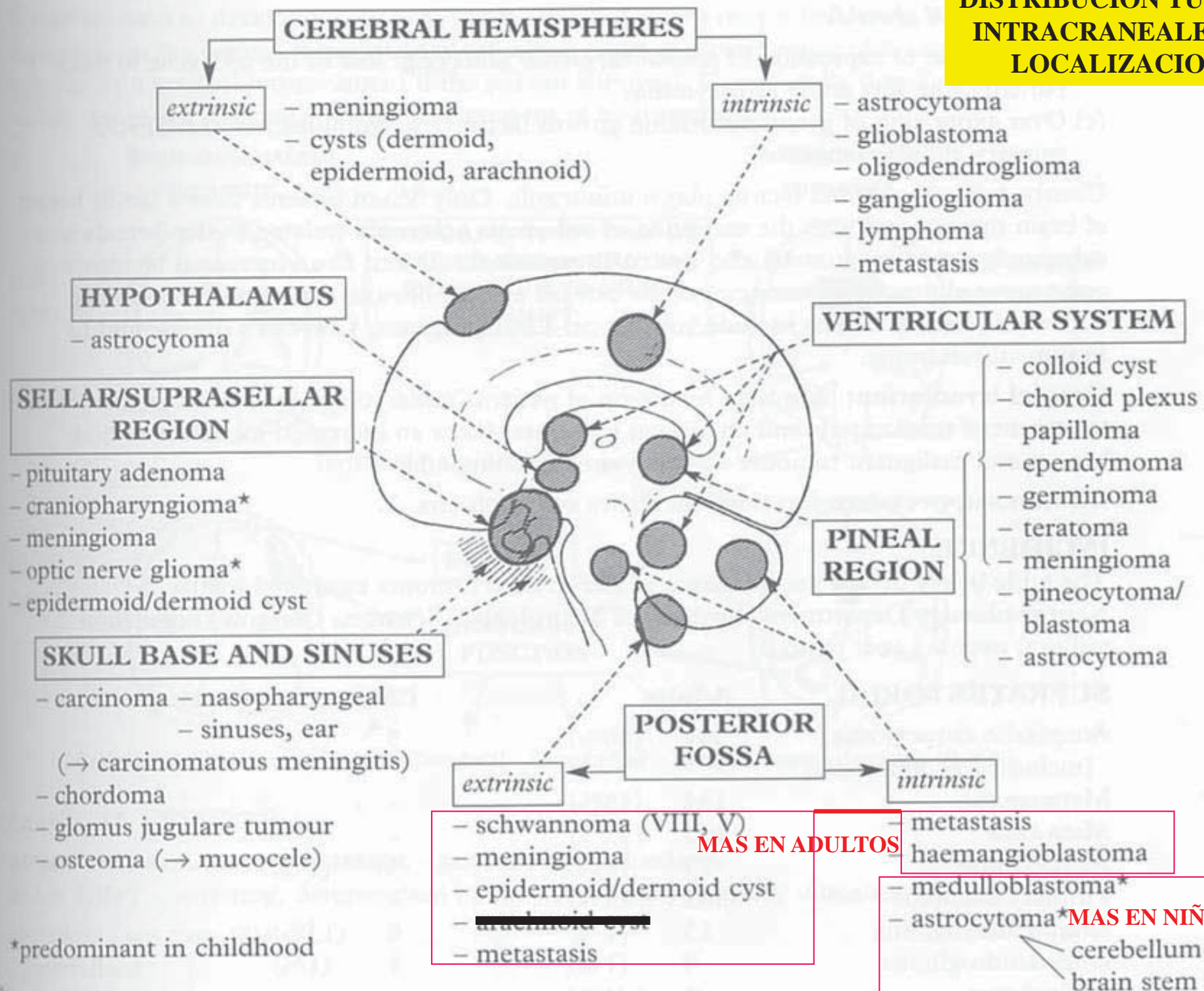




FINAL



# DISTRIBUCION TUMORES INTRACRANEALES POR LOCALIZACIONES



# MANEJO DIAGNOSTICO TUMORES CEREBRALES

Rx simple de cráneo: Fijarse en la posible existencia de calcificaciones, focos de osteolisis, y desviaciones de estructuras normalmente calcificadas como son los plexos coroideos y la pineal. En los niños puede haber diastasis de suturas

Chest X-ray } The high incidence of metastatic tumour makes these tests mandatory in  
ESR, CRP } patients with suspected intracranial tumour.

Skull X-ray (if performed) Note:

