

Cirugía de la región insular. Ventajas de un abordaje quirúrgico combinado Transsilviano + Transcortical

Surgery of the insular region. Advantages of a combined Transylvian + Transcortical surgical approach

Hernán Acevedo¹, Joaquín Vallejos¹, Marlon Ramírez²

¹ Staff Neurocirugía INCA.

² Residente de Neurocirugía. Universidad de Chile.

Resumen

Las lesiones insulares generan un desafío constante, ya sea por su ubicación en la profundidad de la fisura de Silvio, estar cubierto por los opérculos y por estructuras vasculares críticas, así como por estar rodeado de estructuras corticales funcionales que incluyen áreas motoras y del lenguaje, complejizando el abordaje a estas lesiones. El acceso transsilviano a estas estructuras, requiere una amplia apertura del valle de Silvio, con retracción opercular, que está limitada por las estructuras vasculares superficiales. El acceso transcortical, nos permitirá una mayor exposición insular, ventana quirúrgica y libertad quirúrgica. La versatilidad entre el acceso transilviano y el transopercular y la mezcla de estas técnicas, nos permite adaptarnos, según los hallazgos, a una mejor resección de las lesiones profundas que afectan esta área. **Metodología:** Observacional, retrospectivo. Se incluye población adulta, de 22 pacientes, entre años 2011 a 2020, sometidos a resección de lesiones en región insular/para-insular. Evaluamos el grado de resección (EOR) y demostramos su impacto en el resultado a largo plazo. **Resultados:** 33 procedimientos, 11 pacientes presentaron gliomas de bajo grado (LGG) y 11 gliomas de alto grado (HGG). El promedio de la extensión de la resección con el abordaje Transsilviano + Transcortical fue 81,3% (rango 36%-100%). Se observaron nuevos déficits posoperatorios permanentes en 2 pacientes. En 50% fue necesario más de una intervención. Se identificaron 6 muertes (27%) durante una mediana de seguimiento de 5 años. La EOR predijo la supervivencia libre de progresión (SLP). **Conclusiones:** El acceso TC + TS, ofrece seguridad y amplio campo quirúrgico en las lesiones de la región insular, permite un buen control vascular, un fuerte impacto positivo en la extensión de la resección (EOR) tumoral, mejorando el pronóstico, preservando la calidad de vida con una aceptable morbilidad neurológica post operatoria.

Palabras clave: Insula, acceso transsilviano, acceso transcortical, extensión de resección.

Abstract

Insular lesions generate a constant challenge, due to their location in the depth of Silvio's fissure, being covered by operculums and critical vascular structures, as well as being surrounded by functional cortical structures that include motor and language areas. making the approach to these injuries more complex. Transylvian (TS) access to these structures requires a wide opening of the Silvio valley, with opercular retraction, which is limited by the superficial vascular structures. The transcortical (TC) access will allow us a greater insular exposure, surgical window and surgical freedom. The versatility between transylvian and transopercular access and the mixture of these techniques allows us to adapt, according to the findings, to a better resection of deep lesions that affect this area. **Methodology:** Observational, retrospective. The adult population is included, of 22 patients, between the years 2011 to 2020, who underwent resection of lesions in the insular/para-insular region. We assess the extension of resection (EOR) and demonstrate its impact on the long-term outcome. **Results:** 33 procedures, 11 patients had low-grade gliomas (LGG) and 11 high-grade gliomas (HGG). The average extension of the resection with the Transylvian + Transcortical approach was 81.3% (range 36-100%). New permanent postoperative deficits were observed in 2 patients. In 50%, more than one intervention was necessary. Six deaths (27%) were identified

Corresponsal a:

Dr. Joaquín Vallejos Espindola
joaquin.vallejos@ug.uchile.cl

during a median follow-up of 5 years. EOR predicted progression-free survival (PFS). **Conclusions:** The TC + TS access offers safety and a wide surgical field in the lesions of the insular region, allows a good vascular control, a strong positive impact on the extension of the tumor resection (EOR), improving the prognosis, preserving the quality of life with acceptable post-operative neurological morbidity.

Key words: Insular, surgery, transsylvian, transcortical, glioma, epilepsia.

Introducción

La región insular sigue siendo uno de los lugares más desafiantes para la resección agresiva de los gliomas de alto y bajo grado. Estos tumores están arraigados en tejido elocuente y, rodeados de microvasculatura que sirve a los sistemas motores y del lenguaje. La ínsula, ha sido implicada en un sinnúmero de funciones, que incluyen la percepción somatosensorial (incluido el dolor), procesamiento sensorio-motor y visceral, control simpático del tono cardiovascular, movimientos, deglución volitiva, degustación, audición, equilibrio y producción del habla para el procesamiento cognitivo y emocional de orden superior¹.

Debido a su participación en estas redes neuronales esenciales, y a su vez al deterioro permanente que podría causar su resección, se ha mantenido la controversia sobre qué estrategia de tratamiento es adecuada para los pacientes con gliomas insulares.

Los gliomas insulares no son infrecuentes. Un estudio epidemiológico demostró que estos tumores representan aproximadamente el 25%-30% de los gliomas intracraneales de grado II de la OMS y hasta el 10% de los gliomas de grado alto (GAG)². Se ha encontrado que el 33% de los gliomas de bajo grado en el hemisferio izquierdo se encuentran alrededor de la región temporoinsular, mientras que solo unas pocas (7%) se encuentran en las áreas occipitales y prefrontal³.

De la misma manera, la epilepsia intratable es muy frecuente en los casos de gliomas insulares, lo que sugiere que esta región cerebral podría jugar un papel importante en su patogénesis debido a las fuertes interacciones con las estructuras mesiotemporales.

Los gliomas insulares representan una entidad anatómica, funcional y molecular específica, lo que hace que su manejo sea particularmente desafiante

Por lo que se ha propuesto tanto la observación, la biopsia estereotáxica, la radiocirugía y la exéresis microquirúrgica, como terapias válidas⁴, consideramos que, en la actualidad, con el uso de técnicas intraoperatorias avanzadas, especialmente el mapeo cerebral funcional con estimulación eléctrica directa⁵, asociado a un acceso quirúrgico Transilviano + Transcortical, la resección de gliomas insulares puede ser segura, mejorando la supervivencia, el pronóstico, así como la calidad de vida de nuestros pacientes.

Clasificación

Sanai et al.⁶, propuso dividir la ínsula en cuatro zonas. A lo largo del plano horizontal en una vista sagital, se bisecó a

lo largo de la fisura de Silvio, mientras que el plano perpendicular es dividido a nivel del foramen de Monro. Los cuadrantes antero-superior, posterior-superior, posterior-inferior y anteroinferior resultantes se designaron como zonas I, II, III y IV, respectivamente. Si el tumor ocupó las cuatro zonas, se definió como “gigante”

Al igual que Sanai et al.⁶, buscamos 1) caracterizar la diversidad anatómica y patológica de los gliomas insulares; 2) analizar nuestro abordaje en la resección radical; 3) cuantificar volumétricamente la EOR; 4) definir el perfil de morbilidad asociado con la resección agresiva, y 5) determinar el impacto de la resección sobre la supervivencia del paciente y la historia natural de los gliomas insulares.

Metodología

Selección de pacientes

Estudiamos retrospectivamente 22 pacientes consecutivos con gliomas insulares tratados en 33 resecciones en el Instituto de Neurocirugía Asenjo, en Santiago de Chile. Estos pacientes eran adultos, que se habían sometido a cirugía en el Instituto, entre 2011 y 2020, así como a estudio de RM preoperatoria y postoperatoria.

Los gliomas de bajo y alto grado se analizaron volumétricamente utilizando FLAIR y T2 con contraste, con estimación manual de los márgenes y reconstrucción automática 3D, pre y post quirúrgica, respectivamente, inmediata o dentro del año de evolución. La revisión patológica central se realizó según las guías de la OMS. Se excluyeron pacientes con histología de Grado I, ya que su biología e historia natural difieren sustancialmente de las lesiones de grado II a IV, y su inclusión podría sesgar cualquier análisis hacia una mejor supervivencia con una resección más extensa. Los datos clínicos se obtuvieron de los registros de pacientes y entrevistas telefónicas. El Comité de Investigación, el Comité de Ética del Instituto de neurocirugía Asenjo, y el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Oriente de la Región Metropolitana de Santiago de Chile, aprobaron este estudio.

Técnica microquirúrgica

Clásicamente se ha considerado el abordaje transilviano o transcortical por separado, como vías para enfrentar lesiones que involucran la ínsula y regiones adyacentes, en ambos tipos de acceso por separado, la complicación vascular es la que genera déficits y trastornos a largo plazo, motivo por el cual, la combinación de ambas técnicas nos permite

tener un control más activo sobre esta potencial morbilidad, sea hemisferio dominante o no dominante⁷.

Dado que la gran mayoría de los déficits neurológicos posteriores a la cirugía insular son causados por isquemia, la red venosa completa, así como la arterial, debe preservarse en cualquier caso, particularmente si el procedimiento se realiza en el hemisferio dominante⁸.

El acceso a neoplasias paralímbicas típicamente incluye lobectomía temporal anterior inicial y/o abordaje transopercular en casos de lesiones con extensión temporal y frontal, respectivamente⁹. La resección personalizada del opérculo frontal y/o temporal guiada por un mapeo cerebral funcional con DES en pacientes despiertos se puede lograr de manera segura incluso en el hemisferio dominante. Por lo tanto, desde hace poco, se ha abogado por aplicar abordajes transoperculares frontales y/o temporales de una manera más sistemática para la resección de todos los tumores insulares.

Consideramos que el abordaje transsilviano/transcortical (transopercular), es seguro, disminuye el riesgo de lesión vascular, al tener control y visualización directa de los vasos de la región, y permite una ventana quirúrgica más amplia para una mayor extensión de resección tumoral.

En nuestra serie, todas las resecciones microquirúrgicas se abordaron a través de 1 o más pasillos transcorticales. La ubicación del tumor, la dominancia hemisférica junto a la lateralización del lenguaje, determinaron la selección de anestesia general (no vigíl: 12 procedimientos [55%]) o despierta (vigíl: 10 procedimientos [45%]). Los pacientes se colocan en posición semilateral con la cabeza lateralizada paralela al suelo. 1) Se realiza craneotomía fronto temporal, según tamaño de tumor; 2) Amplia apertura de valle Silviano (transilviano) y cisternas óptico/carotídea, localización de arteria carótida supraclinoidea, ACM segmento M1, M2, M3, M4, y se localiza las arterias perforantes de sustancia perforada anterior; 3) Bajo ecografía, se procede a localizar los bordes superiores e inferiores que presenten compromiso tumoral en gyrus frontales y temporales; 4) Estimulación cortical según target fisiológicos y anatómicos: mapeo del lenguaje cortical y subcortical, motor según sea necesario; 5) Una vez que se han identificado las áreas funcionales, se crean ventanas transcorticales para realizar una resección transopercular con visualización y ubicación de ramas de arteria silviana en acceso transsilviano para evitar compromiso vascular, además de estimulación subcortical según área anatómica/funcional. Generando cavidades de resección supra e infrasilvianas que eventualmente se conectan entre sí por debajo de los vasos silvianos esquelizados; 6) Resección insular con compromiso tumoral, según hallazgos fisiológicos, se realiza con preservación vascular de ramas de ACM y de perforantes largas, uso de bipolar/aspiración o ultrasónico; 7) Resección insular idealmente hasta limen de ínsula o distal a perforantes según ubicación y tamaño de lesión. La identificación de las arterias lenticuloestriadas y el mapeo motor de la cápsula interna permiten delimitar el borde medial de resección en la mayoría de los casos¹⁰. Debe tenerse en cuenta que dos vías principales relacionadas con el lenguaje se encuentran debajo de la ínsula. El dorsal está mediado por el complejo fascículo arqueado/fascículo longitudinal superior, y participa en el procesamiento articulatorio, fonológico y de repetición. Por tanto, su estimulación provocará apraxia del habla (incluso

en el hemisferio derecho), parafasia fonológica y trastornos de repetición. Más anteriormente, debajo del limen insulae, el límite profundo de la cirugía insular está representado por el *stem* temporal, en el que discurre la vía semántica ventral. Esta vía está sustentada por el IFOF, donde DES induce parafasia semántica verbal cuando se estimula durante tareas de lenguaje en el hemisferio dominante, y trastornos semánticos no verbales cuando se estimula durante tareas de asociación semántica en el hemisferio considerado como “no dominante” para el lenguaje¹¹; 8) Corroboración de resección bajo ecografía intraoperatoria; 9) Hemostasia; 10) Cierre.

Es necesario ser consciente de dos limitaciones principales

La sustancia perforante anterior, en la que corren las arterias lenticuloestriadas. Esas arterias deben mantenerse intactas, ya que la gran mayoría de las complicaciones graves después de la cirugía insular están relacionadas con la lesión de los vasos perforantes, que generalmente conduce a un déficit motor permanente por isquemia en la cápsula interna o corona radiada¹². Por tanto, si la neoplasia afecta a la sustancia perforante anterior, es preferible dejar voluntariamente una pequeña cantidad de tumor en la profundidad. Esta estrategia permite minimizar el riesgo de morbilidad postoperatoria permanente. Siempre es posible considerar una segunda (o incluso una tercera) resección en unos pocos meses/años después de la inicial. De hecho, gliomas de bajo grado, de crecimiento lento puede inducir mecanismos de neuroplasticidad¹³. Además, existe la posibilidad de que la cirugía en sí misma también genere una reorganización funcional del cerebro.

La segunda limitación de la técnica quirúrgica descrita está relacionada con la parte postero-superior de la ínsula correspondiente a la zona II de Sanaí, ya que se encuentra más profundo que la ínsula anterior, muy cerca de la rama posterior de la cápsula interna. La retracción o remoción del opérculo puede no ser tan segura en tales casos, debido a la elocuencia de la parte posterior media relacionada de la circunvolución temporal superior, circunvolución poscentral y circunvolución supramarginal¹¹.

Resultados

En nuestra serie consecutiva de 22 gliomas insulares, la edad promedio de presentación fue entre la tercera y cuarta década de vida, la presentación clínica más frecuente fue epilepsia, los cuales correspondieron a 10 pacientes con gliomas de bajo grado y a 2 con gliomas de alto grado, seguido de cefalea, así como déficit neurológico: motor, lenguaje y sensitivo respectivamente (Gráfico 1).

Se observaron nuevos déficits postoperatorios permanentes en 2 pacientes, uno paresia distal braquial y otro, lenguaje que dificulta oficio, sin embargo, el grado de discapacidad o dependencia en las actividades cotidianas, medida en nuestra serie con *score* de Rankin modificado, a los 6 meses post operatorio, se mantuvo en 0 y 1 en más del 65% de los casos (Gráfico 2).

Se identificaron 11 gliomas de bajo grado (astrocitoma difuso: 8, oligodendroglioma: 3), y 11 gliomas de alto grado

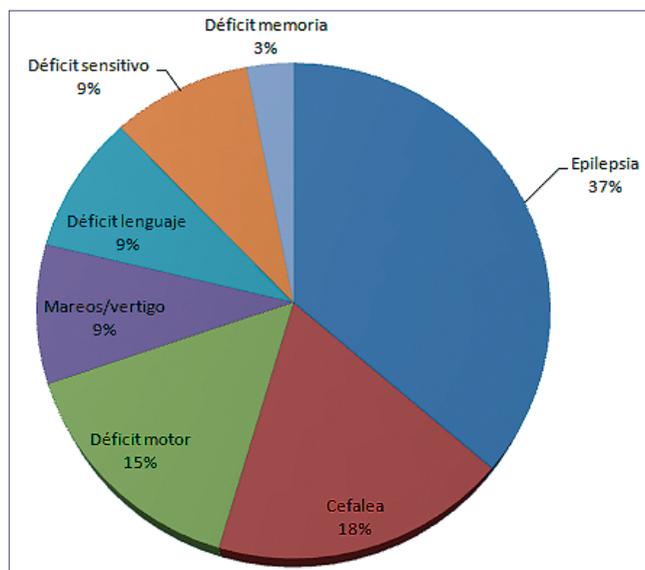


Gráfico 1. Presentación clínica.

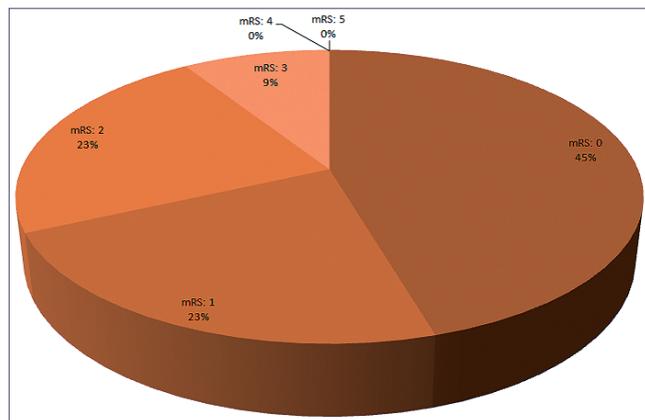


Gráfico 2. Score de Rankim modificado. Seis meses post peratorio.

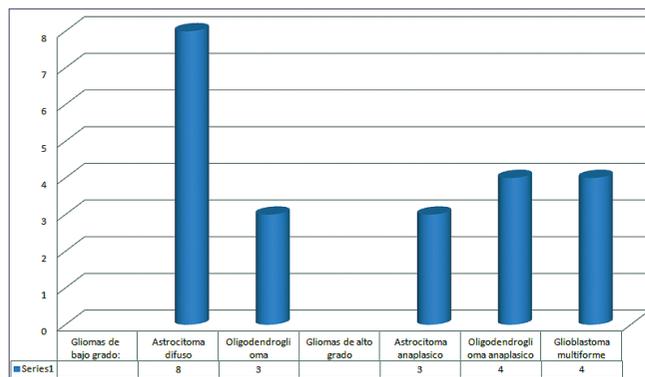


Gráfico 3. Estudio anatomopatológico.

(astrocitoma anaplásico: 3, oligodendroglioma anaplásico: 4, glioblastoma multiforme: 4) (Gráfico 3).

Más del 80% de los casos correspondían a lesiones con-

sideradas como “gigantes” según la clasificación de Sanai, ya que involucran e infiltran áreas adyacentes. La mediana de extensión de resección (EOR) fue 81,3% (rango 36%-100%), como se demuestra en las Figuras 1, 2 y 3.

La resección total o subtotal (EOR III-IV) se logró en el 85% de los casos (Gráfico 4). Además, el 50% de los pacientes se sometieron a reintervenciones, fundamentalmente dado control imagenológico (inmediato o a 3 años de evolución) permitiendo un aumento en la EOR tumoral.

Sanai et al.⁶, determinó la EOR mediana de 82% para LGG y 81% para HGG. Esto está en concordancia con los resultados de Wu et al.¹⁴, quienes informaron EOR de 83,4% según la evaluación volumétrica.

En 15 pacientes se indicó radioterapia como tratamiento co-adyudante.

Dentro de nuestra serie, el total de fallecidos fue 6, 1 correspondiente a glioma de bajo grado y 5 gliomas de alto grado. Dentro del subgrupo de defunciones con histología de gliomas de alto grado, se registró supervivencia máxima de 42 meses (13, 19, 24, 39 y 42 meses respectivamente). Dentro de las causas de muerte 3 correspondieron a causas infecciosas ajenas al tumor y al procedimiento quirúrgico (sepsis urinaria, neumonía multilobar, neumonía aspirativa). No hubo muertes relacionadas con la cirugía. La EOR predijo la supervivencia libre de progresión (SLP).

Cabe destacar que, en los informes pioneros, la tasa de morbilidad postoperatoria permanente fue alrededor del 10%, pero en los estudios más recientes, varía del 0% al 6%. Además, mayores tasas de resección se asocian con una supervivencia libre de progresión maligna más prolongada, lo cual es importante para los pacientes con gliomas de bajo grado (LGG).

Por lo tanto, según el conocimiento actual, la extirpación quirúrgica de los gliomas insulares no solo se puede realizar de manera segura con un bajo riesgo de complicaciones, sino que también puede mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Discusión

Por largos años, los gliomas de la región insular, fueron considerados inoperables, y esto se debía tanto a las dificultades para estudiar la ínsula, la escasa comprensión de su funcionalidad, la complejidad técnica en el abordaje y los resultados posoperatorios deficientes. Sin embargo, Yasargil et al.¹⁵, demostró que, la extirpación de gliomas dentro de la ínsula era posible con un riesgo menor de lo que se creía.

La introducción de tecnologías neuroquirúrgicas avanzadas, las imágenes intraoperatorias (resonancia magnética y ecografía), la neuronavegación (eventualmente basada en resonancia magnética funcional y/o tractografía), la monitorización neurofisiológica y el mapeo cerebral funcional con estimulación eléctrica directa (DES) han cambiado el paradigma en la resección de lesiones insulares aumentando enormemente su seguridad¹⁶.

Consideramos la clasificación de Sanai et al.⁶, útil en el estudio de lesiones de la ínsula, sin embargo, como demuestra nuestra serie, más del 80% de los casos correspondían a lesiones consideradas como “gigantes” ya que involucran

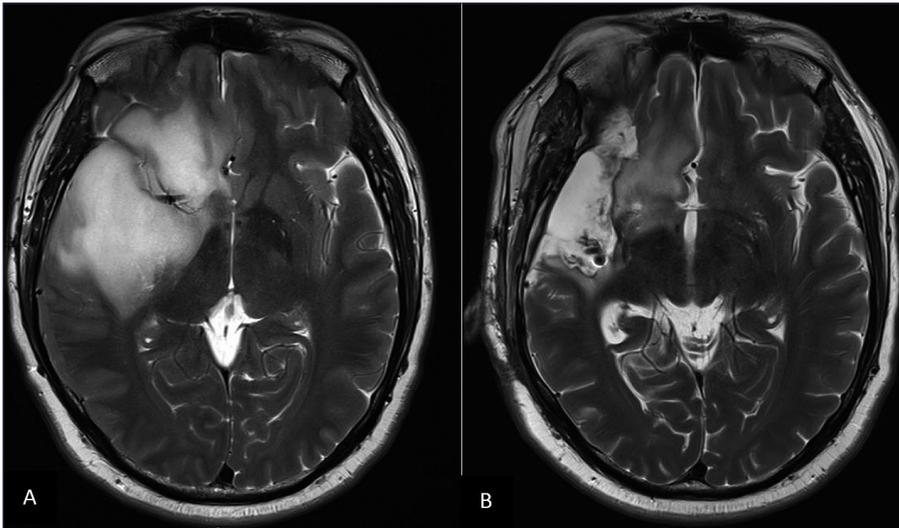


Figura 1. Masculino 31 años, RM T2 axial: proceso expansivo fronto temporo insular derecho. Extensión de resección > 80%. A: RM preop. 06/2017; B: RM post op. 03/2018.

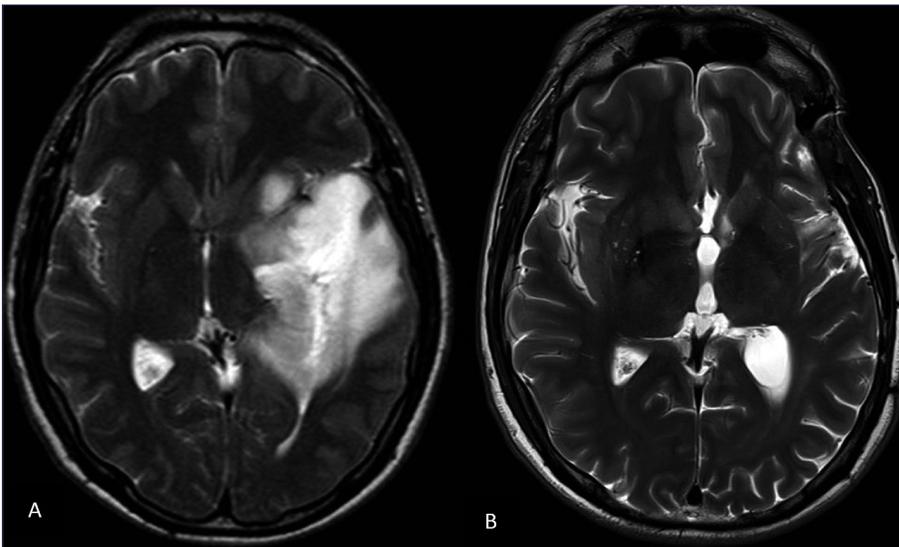


Figura 2. Masculino 34 años, RM T2 axial: proceso expansivo temporo insular izquierdo. Extensión de resección > 96%. A: RM preop. 02/2017; B: RM post op. 08/2019.

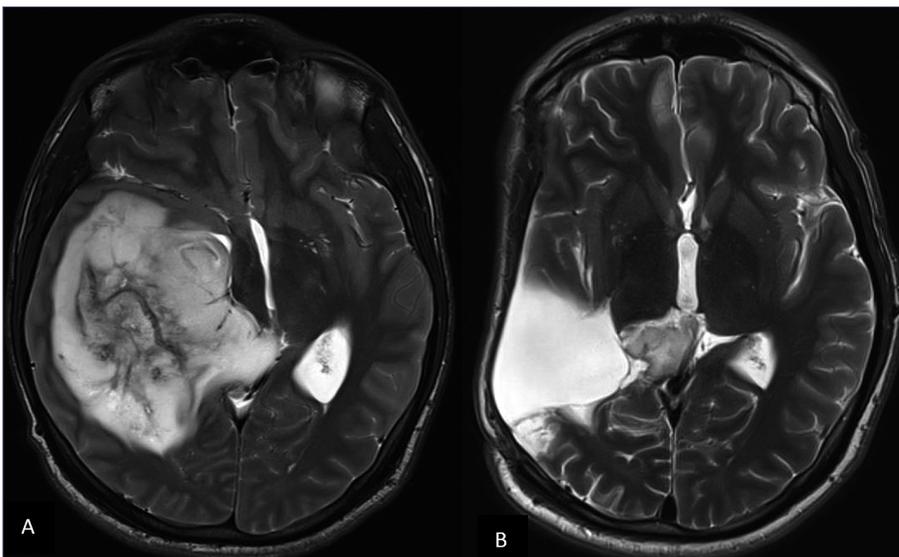


Figura 3. Masculino 26 años, RM T2 axial: proceso expansivo temporo insular derecho. Extensión de resección > 93%. A: RM preop. 08/2019; B: RM post op. 12/2019.

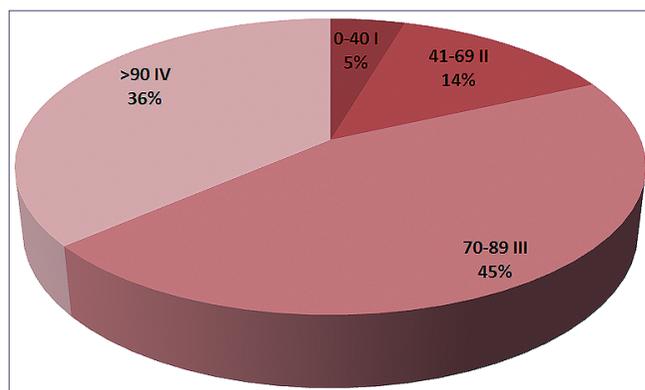


Gráfico 4. Extensión de la resección (EOR).

e infiltran áreas adyacentes, esto debido a la presentación insidiosa de los tumores de la región, provocando un mayor desafío en la resección segura. Aun así, como demuestra nuestro análisis volumétrico de la extensión de la resección (EOR), es factible resecar agresivamente los gliomas insulares, con relativa seguridad y sin morbilidad neurológica que disminuya la calidad de vida de nuestros pacientes.

Debido a que no se puede recomendar la resección agresiva sin evidencia de un mejor resultado, consideramos que la resección transilviana o transcortical en forma individual, son eficaces, pero ambas presentan un riesgo de lesión vascular y transgresión pial durante el curso de la exposición que no es insignificante, tal como lo demuestran las distintas series publicadas en la literatura, por lo tanto, la posibilidad de realizar un abordaje complementario entre ambos, ampliando y mejorando la visión, el campo quirúrgico y la resección tumoral, con un buen control arterial vascular, nos permitirá optimizar los resultados post operatorios, individualizando los límites y objetivos de la resección.

Estamos conscientes que, aunque nuestra serie es un número insuficiente de pacientes, para identificar un punto de corte estadístico, nuestros resultados muestran buenos resultados post operatorios, así como en supervivencia, y supervivencia libre de enfermedad con una resección más extensa.

La capacidad de manipular la historia natural de estos tumores justifica la intervención más temprana en el tratamiento microquirúrgico de los gliomas insulares y se opone a la validez de un procedimiento de biopsia simple o un enfoque de esperar y observar.

Conclusiones

A pesar del desafío, la resección agresiva de los gliomas insulares a través de un abordaje transilviano + transcortical se asocia con un perfil de resultado favorable, mayor extensión de resección tumoral, un impacto positivo en la supervivencia general, así como con una tasa aceptable de morbilidad neurológica post operatoria.

Alentamos, a los neurocirujanos a considerar la resección máxima segura posible de los gliomas insulares de una manera más sistemática bajo este acceso aquí recomendado.

Recomendamos el manejo de estas lesiones en centros neuroquirúrgicos altamente especializados, donde el equipo multidisciplinario es fundamental para la obtención de los resultados favorables.

Notas al pie

Colaboradores: Todos los autores contribuyeron a la revisión crítica del manuscrito en busca de contenido intelectual importante, aprobaron la versión final del manuscrito y acuerdan ser responsables de todos los aspectos del trabajo para garantizar que las preguntas relacionadas con la precisión e integridad de cualquier parte del trabajo sean debidamente investigado y resuelto.

Financiamiento: Los autores no han declarado una subvención específica para esta investigación de ninguna agencia de financiamiento en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Intereses en conflicto: Ninguno declarado.

Consentimiento de los pacientes para la publicación: la metodología de la recolección de datos, donde se realizara una base de datos con la anonimización de los antecedentes personales y la protección de datos personales

Referencias

1. Nieuwenhuys R. The insular cortex: a review. *Progress in Brain Research*. 2012; 195(123-163).
2. Duffau H, Capelle L. Preferential Brain Locations of Low-Grade Gliomas. *Cancer*. 2004 Marzo; 100(2622-2626).
3. Parisot , Duffau , Chemouny S, Paragios N. Graph Based Spatial Position Mapping of Low-grade Gliomas. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. 2011 Sept; 14(508-515).
4. Mehrkens J, Kreth F, Muacevic A, Ostertag C. Long term course of WHO grade II astrocytomas of the Insula of Reil after I-125 interstitial irradiation. *Journal of Neurology*. 2004 junio; 251(1455-1464).
5. Duffau H, Capelle L, Lopes M, Failot , Sichez JP, Fohanno D. The Insular Lobe: Physiopathological and Surgical Considerations. *Neurosurgery*. 2000 Oct; 47(801-811).
6. Sanai N, Polley MY, Berger M. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *Journal of Neurosurgical*. 2010 Jan; 112(1-9).
7. Benet A, Hervey-Jumper SL, González Sánchez J, Lawton MT, Berger MS. Surgical assessment of the insula. Part 1: surgical anatomy and morphometric analysis of the transsylvian and transcortical approaches to the insula. *Journal of Neurosurgical*. 2016 Feb; 124(469-481).
8. Hervey-Jumper SL, Li J, Osorio JA, Lau , Molinaro M, Benet , et al. Surgical assessment of the insula. Part 2: validation of the Berger-Sanai zone classification system for predicting extent of glioma resection. *Journal of neurosurgery*. 2015 Sep;(1-7).
9. Lang FF, Olansen NE, DeMonte F, Gokaslan ZL, Holland EC, Kalhorn C. Surgical resection of intrinsic insular tumors: complication avoidance. *Journal of Neurosurgery*. 2001 Oct; 95(638-650).
10. Tanriover, Rhoton JR. AL, Kawashima, Ulm AJ, Yasuda A. Microsurgical anatomy of the insula and the sylvian fissure. *Journal*

- of neurosurgery. 2004 May; 100(891-922).
11. Duffau H. Stimulation mapping of white matter tracts to study brain functional connectivity. *Nat. Rev. Neurol.* 2015 Apr; 11(255-265).
 12. Neuloh G, Pechstein U, Schramm J. Motor tract monitoring during insular glioma surgery. *Journal of Neurosurgery.* 2007 Apr; 106(582-592).
 13. Zentner J, Meyer B, Stangl , Schramm J. Intrinsic tumors of the insula: a prospective surgical study of 30 patients. *Journal of Neurosurgery.* 1996 Aug; 85(263-271).
 14. Wu AS, Witgert ME, Lang FF, Xiao L, Meyers CA. Neurocognitive function before and after surgery for insular gliomas. *Journal of neurosurgery.* 2011 Dec; 115(1115-1125).
 15. Yaşargil MG, Ammon Kv, Cavazos E, Reeves JD. Tumours of the limbic and paralimbic systems. *Acta Neurochirurgica.* 1992; 118(40-52).
 16. Jakola AS, Myrnel KS, Kloster R, Torp H, Lindal S, Unsgard G. Comparison of a Strategy Favoring Early Surgical Resection vs a Strategy Favoring Watchful Waiting in Low-Grade Gliomas. *JAMA.* 2012 Nov; 308(1881-1888).