

Experiencia en gliomas de bajo grado operados con craneotomía vigil y estimulación cortical directa. Serie clínica de 6 pacientes y análisis de la literatura

Low grade glioma surgery under awake conditions and cortical stimulation: Case series of 6 patients and review of literature

Emilia Zambrano¹, Sebastián Monsalves², Paula Araya³, Fernando Henríquez⁴

¹Unidad de Neurocirugía Hospital San Borja Arriarán.

²Unidad de Anestesia, Hospital San Borja Arriarán.

³Neurofisióloga clínica.

⁴Neuropsicólogo, Universidad de Chile.

Resumen

Los gliomas de bajo grado (GBG) son tumores primarios del sistema nervioso central, se caracterizan por su crecimiento lento pero infiltrativo, habitualmente comprometiendo áreas llamadas elocuentes, lo que hace que su tratamiento quirúrgico sea un desafío. Existe evidencia que favorece la resección temprana y total para evitar la progresión maligna y así cambiar la historia natural de la enfermedad. En esta revisión se presenta un análisis de la literatura actual sobre el tratamiento de los GBG, además de nuestro protocolo de estudio. Se operaron 6 pacientes con técnica vigil completa, realizando estimulación cortical directa para delinear los límites de la resección. El volumen tumoral preoperatorio promedio fue de 36,8 ml y postoperatorio de 6,1 ml, logrando una reducción del tamaño tumoral promedio de 83,4%. Se logró una reducción significativa del tamaño tumoral sin déficit neurológico postoperatorio en áreas elocuentes, con una técnica segura y reproducible.

Palabras clave: Gliomas de bajo grado, cirugía vigil, estimulación cortical, neuro oncología.

Abstract

Low grade gliomas (LGG) are a subtype of primary brain tumors characterized by slow grow and infiltrative nature, usually invading the eloquent areas of the brain. This makes the surgical treatment a challenge for the neurosurgeon. The evidence suggests that the early gross total resection is fundamental to change the natural history of the disease and avoid the malignant transformation. In this review we analyze the current literature regarding LGG and we present our experience and protocol. We operate 6 patients with awake craniotomy and direct cortical stimulation to delineate the margins of the resection. The mean preoperative tumor volume was 36,8 ml and the post operative was 6,1. We manage to achieve a significant tumor volume reduction of 83.4%, without post-operative neurological deficits with a safe technique.

Key words: Low grade glioma, awake craniotomy, cortical stimulation, neuro oncology.

Correspondencia a:

Emilia Zambrano
emizambrano@gmail.com

Marco teórico

Los Gliomas de Bajo Grado (GBG) son tumores neuroepiteliales primarios del sistema nervioso central clasificados por tipo histológico como astrocitomas y oligodendrogliomas WHO grado II¹. Se caracterizan por presentar crecimiento lento pero gran infiltración del parénquima cerebral y principalmente de la sustancia blanca. Representan aproximadamente el 15% de los tumores primarios y típicamente se presentan en adultos jóvenes entre 40 años aproximadamente (contrario a los tumores de alto grado que se presentan en adultos de 60 años en promedio)².

La historia natural de estos tumores muestra que presentan crecimiento constante durante su etapa premaligna con un diametro de aproximadamente 4 mm al año independiente de su subtipo histológico³. Por lo tanto, no son lesiones estáticas ni indolentes como se pensaba, sino lesiones infiltrantes de crecimiento lento y que terminan transformándose en tumores de alto grado malignas, produciendo déficit neurológico y finalmente la muerte del paciente⁴. La transformación maligna se produce entre 4-29 meses aproximadamente y el 45% de los pacientes se transformará a alto grado (WHO gr III) dentro de los primeros 5 años⁵.

Los principales factores pronósticos de sobrevida de los gliomas de bajo grado fueron estudiados en el trabajo de Capelle et al. (2013) una serie de 1.097 pacientes con seguimiento imagenológico postcirugía y donde se reporta una sobrevida media de 15 años independiente del tipo histológico. Los factores de mal pronóstico independientes fueron la edad > 55 años, estado funcional alterado, ubicación distinta al lóbulo frontal y el tamaño tumoral mayor de 40 mm (en diametro medio)⁶.

Al ser lesiones de crecimiento lento en pacientes jóvenes que habitualmente presentan buen estado funcional² durante mucho tiempo existió debate sobre cual era el mejor tratamiento de estos pacientes, los manejos eran diversos entre los centros, algunos realizaban cirugía resectiva y otros biopsia seguido de tratamiento oncológico complementario.

Unos de los primeros trabajos que dio evidencia del mejor tratamiento de los gliomas de bajo grado fue el de Jakola et al. (2012) donde se comparan dos centros que realizaban manejo diferente para los gliomas de bajo grado, en uno se realiza biopsia y seguimiento y en otro se realiza resección temprana. Los resultados muestran que que la intervención quirúrgica resectiva inicial para gliomas de bajo grado es superior a la biopsia, con sobrevida a 5 años de 57% en el grupo de biopsia y 81% en el grupo de resección⁷.

Estos resultados fueron replicados el estudio de Roeltz et al. (2016) que a diferencia con el anterior, se realizó en el mismo centro pero en dos unidades diferentes (la unidad de esterotáxia y la unidad de neurocirugía). Los resultados muestran sobrevida a 5 años de 54% en el grupo de biopsia y de 82% en el grupo de resección. Destacan que el beneficio se observa cuando el remanente tumoral post resección es menor a 15 m³⁸.

Por lo tanto, evidencia de que en la presencia de un glioma incidental la mejor sobrevida se produce cuando se realiza resección máxima segura temprana, independiente del subtipo histológico^{8,9} esto significó un cambio en el paradigma del tratamiento. Hasta la fecha aproximadamente 30 estudios

se han realizado donde la gran mayoría confirman el valor de la cirugía en cambiar el pronóstico de la enfermedad.

La introducción en el año 2016 de la nueva clasificación de la WHO para los gliomas de bajo grado¹ que agrega el estado molecular dentro de la subclasificación ha producido una reevaluación de los estudios en términos de éste y su asociación con la sobrevida. El beneficio de la cirugía existe en todos los tumores independiente de su subtipo histológico pero va a variar según su subclasificación molecular. Cuando se logra resección completa la sobrevida en un astrocitoma WHO II IDH-mutado es de 9-10 años y un oligodendroglioma WHO II IDH-mutado 1p/19q codeleciónado > 15 años¹⁰.

Considerando la evidencia a favor de la resección temprana se ha estudiado cual es porcentaje de resección tumoral que se requiere para mejorar la sobrevida.

En el trabajo de Smith et al. (2008), los pacientes con al menos 90% o más de resección tumoral tuvieron entre 5 y 8 años de 97 y 91% respectivamente y los que tuvieron menos de 90% de resección sobrevida a 5 y 8 años de 76 y 60%. Los con resección completa del FLAIR tuvieron 98% sobrevida a los 8 años de seguimiento⁵.

En la serie de Claus et al. (2005), los pacientes con resección incompleta tuvieron 4,9 más riesgo de morir *versus* los pacientes con resección completa. Utilizaron corte de resección de 90% pero los beneficios también se observaron al analizar resección de 80%. Además, observaron que el residuo tumoral < a 10 ml era predictor de mayor sobrevida¹¹.

Un estudio más reciente de Lus et al. (2012), propone que el grado de resección es un factor pronóstico independiente de sobrevida y que además la progresión y retrasa la transformación maligna, cambiando la historia natural de la enfermedad. Cuando la resección tumoral es < 70% el riesgo de muerte fue de 19,7 (95% CI) veces mayor que los pacientes con > 90% de resección⁴.

Estudios histopatológicos muestran que la resonancia magnetica subestima la real extensión e infiltración de los gliomas de bajo grado, pueden encontrarse células malignas hasta 2 cm alejadas de la alteración de señal FLAIR en RM¹². Esto sumado a la evidencia de que el mayor grado de resección mejora la sobrevida ha planteado el concepto de resección supratotal, más allá de los límites del FLAIR y según los límites funcionales cerebrales. En una serie de Duffau (2016) los pacientes en los que se realizó resección supratotal la sobrevida llegó incluso a > 15 años sin recurrencia de la lesión y sin tratamiento oncológico adyuvante¹³.

Los gliomas no solo alteran el tejido cerebral perilesional sino que además interfieren con el funcionamiento de la conectividad de todo el cerebro, promoviendo la actividad epiléptica. Las crisis epilépticas son la presentación clínica más frecuente entre el 30-90% de los pacientes siendo los tumores de crecimiento lento los más epileptogénicos¹⁴.

El control de la epilepsia es uno de los factores más importantes para mejorar la calidad de vida¹⁴. En un análisis el control de crisis epilépticas se logró en 43% de los pacientes con resección parcial y en 79% luego de resección completa, lo que aumenta a 87% al asociar resección del lóbulo temporal¹⁵. Por lo tanto, ya es ampliamente aceptado el rol de la cirugía en el tratamiento de la epilepsia secundaria en estos pacientes.

Aunque la mayoría de los pacientes con gliomas de bajo

grado presentan pocos o ningún síntoma, al realizar estudios neuropsicológicos extendidos se observan alteraciones en funciones corticales superiores como visuoespaciales, memoria, atención, planificación, aprendizaje, comportamiento y emocionalidad¹⁶. En una serie de Duffau et al. (2015) 60% trastornos neurocognitivos en distintos dominios como atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas previos a la cirugía pese a ser reportados como normales inicialmente.

La evaluación completa de las funciones cognitivas y de lenguaje previas y post cirugía es mandatoria para la planificación de la terapia rehabilitadora.

La función cognitiva esta ampliamente aceptada como factor pronóstico independiente de sobrevida, además el deterioro cognitivo puede ser uno de los primeros indicadores de progresión y recidiva tumoral¹⁷.

La mayoría de los gliomas de bajo grado se encuentran en áreas cerebrales tradicionalmente definidas como elocuentes (lenguaje, motor, sensitivo)¹⁸. La resección en estas áreas debe ser asociada con preservación de la función. Además como son tumores altamente infiltrantes las células se pueden encontrar más allá de los bordes del tumor visualizado en resonancia magnética¹².

El crecimiento lento de estas lesiones produce reorganización de la citoarquitectura cerebral modificando la anatomía funcional lo cual no puede ser evaluado de forma confiable en imágenes (incluso en RM funcional). Esto ha llevado a proponer un nuevo concepto llamado balance "onco-funcional": lograr la máxima resección junto con la preservación de las funciones cerebrales, realizando una resección de acuerdo a los márgenes funcionales y no imagenológicos, considerando que si bien son lesiones pre malignas, pueden tener largas sobrevidas y durante estos años el objetivo debe ser preservar la calidad de vida del paciente¹⁹.

Para poder monitorizar las funciones cerebrales se ha recurrido a la técnica de estimulación eléctrica directa (DES por sus siglas en inglés) intraoperatoria con pacientes despiertos en cirugía que realizan una serie de pruebas neurofisiológicas dependientes de la ubicación de la lesiones para poder evaluar una a una las funciones cerebrales que se desean preservar²⁰.

La DES intraoperatoria es una técnica que permite realizar un mapeo de las funciones corticales elocuentes y también de los fascículos de sustancia blanca subcorticales, además de permitir aumentar los límites de la resección tumoral²¹ esta técnica ha contribuido enormemente en nuestro entendimiento de la organización funcional del cerebro¹⁸.

En metaanálisis realizado por De Witt et al. (2012) se analizaron 8.091 pacientes y se demostró que el mapeo cortical incrementa de forma significativa la resección tumoral (75% en grupo operado con DES vs 58% sin DES) y además una reducción significativa de déficit neurológico postoperatorio permanente (3,4% en grupo operado con DES vs 8,2% sin DES)²². El mapeo cortical intraoperatorio es una técnica segura que mejora la resección y además disminuye el déficit neurológico.

La DES es segura para el parénquima cerebral y produce una respuesta reproducible dependiendo de la intensidad de la corriente²³. Se requieren dos electrodos para producir una corriente, la estimulación es considerada monopolar cuando uno de los electrodos esta "activo" (en general el cátodo) y

se localiza en la región de interés y el otro electrodo es de referencia, esta "inactivo" (en general el ánodo) se localiza a distancia. En la estimulación bipolar el ánodo y el cátodo se encuentran "activos" en la región de interés y la corriente se distribuye entre ambos aumentando la precisión²⁴.

Para la estimulación con electrodo monopolar (entre 250-500 Hz) se utiliza una grilla de cuatro contactos sobre la corteza motora y se aplica estimulación sobre la corteza motora, se detectan potenciales evocados motores (MEP) lo que permite ubicar de forma cuantitativa el haz cortico-espinal (Figura 1).

Para la estimulación con electrodo bipolar se utiliza un estimulador con contactos espaciados en 5 mm por donde se entrega una corriente bifásica (frecuencia de pulso de 60 Hz, duración de cada pulso de 1 msec, intensidad de 1-4mA en vigilia)²⁴ esta intensidad es suficiente para la estimulación en vigilia, la corriente > 5mA tiene mayor riesgo de producir crisis epilépticas.

Se analiza de forma personalizada para cada paciente el compromiso imagenológico y desde ahí se procede a realizar distintas tareas neuropsicológicas estudiadas y estandarizadas para los distintos dominios principales dependiendo de la ubicación del tumor²⁰ bajo los parámetros del DES se busca producir déficit transitorio para ubicar los márgenes funcionales. Siempre teniendo en mente la posibilidad de realizar una resección funcional más allá de los límites anatómicos como ya ha sido discutido²⁵ (Tabla 1).

La estimulación en áreas motoras y sensitivas produce respuestas positivas de movimiento y parestesias que son evaluadas por el mismo paciente y por un equipo neurofisiológico.

Para el lenguaje se observan distintos fenómenos como arresto del lenguaje (trastorno articulatorio), anomia, parafasias, alexia, dependiendo de la ubicación de la estimulación.

El mapeo positivo se define como la inhabilidad de realizar la tarea en 2/3 de las veces en la zona estimulada al menos, esto fue definido por Ojemann y se sigue utilizando²³.

Análisis de datos

Se realizó análisis descriptivo de una serie de 6 pacientes con diagnóstico de glioma de bajo grado operados con técnica vigil con estimulación eléctrica directa en el Hospital San Borja Arriarán entre 2018 y 2020.

A todos los pacientes se les realizó resonancia magnética preoperatoria y análisis volumétrico en de secuencia FLAIR y T2 con *software* HOROS® además en secuencias T1-Gadolinio se consideró la presencia o no de captación de contraste. En el postoperatorio se analizó MR a los 3 meses de resección y se realizó medición de volumen tumoral residual.

Se administró una extensa evaluación neuropsicológica previa y posterior a la cirugía. Esta consto de una batería compuesta por pruebas de cognición global (Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III), atención (Span de dígitos directos (WAIS -IV) y Trail Making Test - Forma A (TMT-A)), funciones ejecutivas (INECO Frontal Screening (IFS); Fluencia Verbal Fonológica (FAS) y Categorical; Span de dígitos inversos (WAIS-IV); Trail Making Test - Forma B (TMT-B) y Versión modificada de Nelson del Wisconsin Card Sorting Test (WCST)), memoria (Free and Cued Selective Reminding

Tabla 1. Resumen de paradigmas aplicados durante el DES según región anatómo-funcional²⁰

Lóbulo Frontal	Insula	Lóbulo Temporal	Lóbulo Parietal	Lóbulo occipital
Función Motora (movimiento)	Prueba de nominación (Boston mod)	Prueba de nominación (Boston mod)	Función sensori-motora	Campo visual
Articulación del lenguaje (conteo)	Función sensori-motora	Asociación semántica (PPTT)	Prueba de nominación (Boston mod)	
Prueba de nominación (Boston mod)		Campo visual	Prueba visuoespacial (disección línea)	
Asociación semántica (PPTT)		Lectura	Cálculo	
Escritura				
Prueba ejecutiva (stroop mod)				

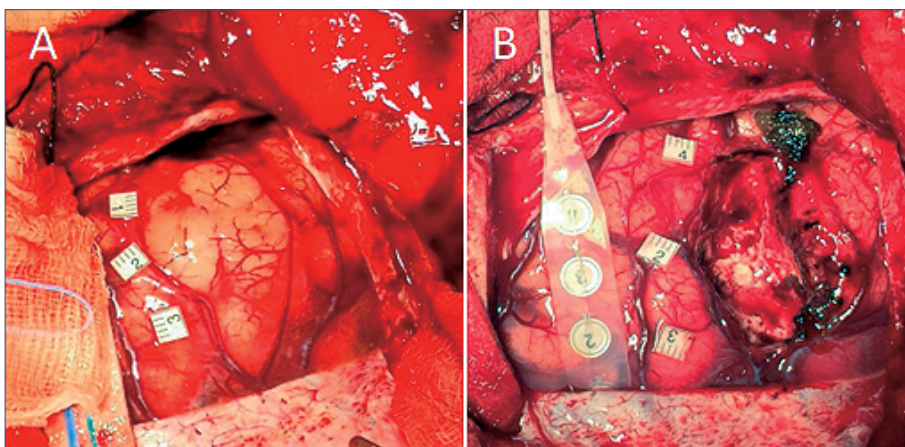


Figura 1. A: Identificación de corteza prefrontal-ventro lateral (BA 44-45) paciente presentó déficit articulatorio en 1-2-3; B: Resección posterior con margen en zona funcional. El paciente presentó apraxia del lenguaje postoperatoria tratada con fonoaudiología por 1 mes con resolución completa.

Tests (FCSRT) y Memoria de Figura Compleja de Rey y Osterrieth (MFCRO)), lenguaje (Test de Denominación de Boston) (Figura 2), habilidades visoespaciales (Figura Compleja de Rey y Osterrieth (FCRO)) y cognición social (Mini-Sea).

Además, los pacientes fueron sometidos a cuestionarios de sintomatología neuropsiquiátrica (Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9)).

Finalmente, también se les administró a informantes confiables de los pacientes, generalmente un familiar o cuidador, cuestionarios de sintomatología neuropsiquiátrica (Inventario Neuropsiquiátrico (NPI-Q) y Cuestionario Disejcutivo (DEX)), cuestionarios de funcionalidad en actividades de la vida diaria (The Technology - Activities of Daily Living Questionnaire (T-ADLQ)) y escalas de sobrecarga (Zarit-22) referente al cuidado o situación del paciente.

Durante la cirugía se optó por realizar técnica en vigilia completa, con scalp block y remifentanyl a velocidad de 0,15 - 0,25 ug/kg/min hasta lograr identificar diana para analgesia adecuada y asociado a dexmetomidina logrando una sedación consciente inicial y analgesia a demanda²⁶.

Un análisis de Molina et al. (2018) mostró que los pacientes que recibieron sedación consciente requirieron menos opioides, menos vasoactivos y menos eventos respiratorios adversos²⁷.

Luego de la craniectomía se suspenden todos los sedan-

tes para iniciar la estimulación eléctrica directa cortical. Se utilizaron dos técnicas: bipolar y monopolar.

Para la técnica bipolar se utilizó estimulador cortical de Ojemann (Radionics®), con puntas de carbono separadas 5 mm. Los parámetros de estimulación fueron frecuencia de 60 Hz, duración de pulso 1 milisegundo. Intensidad variable entre 2-4mA. El tren de duración máxima es de 4 segundos.

Para la técnica monopolar se utilizó grilla de 4 contactos sobre el área motora y MEP continuo además de estimulador en las áreas subcorticales de interés.

El inicio de la DES se realiza con prueba de conteo para producir arresto del lenguaje en el área prefrontal ventrolateral (área de Brodmann 44-45) y establecer el umbral de corriente entre 1-4mA.

Luego se realiza prueba de Boston modificada (de 90 láminas) espaciadas en 4 segundos donde el paciente debe leer "esto es" y luego nominar la figura. Con esto podemos analizar lectura y nominación y diferenciar los déficit articulatorios de la anomia.

En los casos de infiltración profunda se realizó estimulación y mapeo subcortical y la prueba a elección fue el PPTT (Palm Pyramid Tree Test) para evaluar asociación semántica.

Las pruebas motoras se realizaron con estimulación bipolar de baja frecuencia con movimiento buscando respuesta negativa y en dos casos se realizó estimulación de

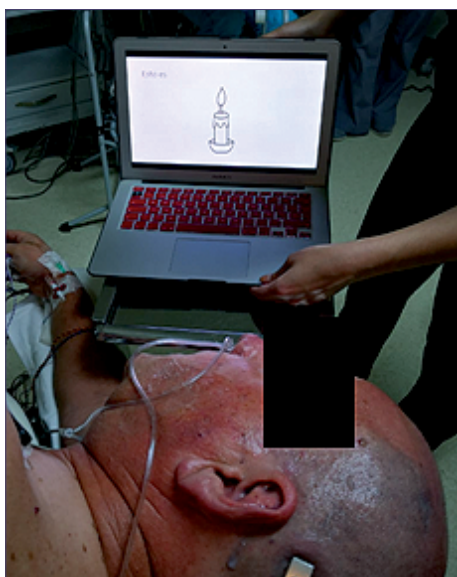


Figura 2. Paciente realiza test de Boston modificado preoperatorio para medir nivel de analgesia.

alta frecuencia logrando ubicar a una distancia segura el haz cortico-espinal.

Las resecciones se realizaron en base a los límites funcionales estudiados en el intra-operatorio.

Resultados

En nuestra serie de 6 pacientes se operaron 3 hombres y 3 mujeres, la edad promedio fue de 51 años (Tabla 2).

La clínica más frecuente fue epilepsia, una paciente debutó con *status* epiléptico convulsivo, en dos pacientes fue encontrado el tumor como hallazgo por cefalea.

El volúmen tumoral preoperatorio promedio fue de 36,8 ml y postoperatorio de 6,1 ml, logrando una reducción del tamaño tumoral promedio de 83,4% (Figuras 3 y 4).

Una paciente no toleró la resección vigil debido al posi-

cionamiento y marcada ansiedad durante las pruebas, en ella solo se logró resección del 50%, en los otros 5 pacientes la resección fue > 90%.

En todos el DES logró realizar mapeo de forma adecuada de las funciones cerebrales permitiendo realizar resección con margen funcional. Un paciente presentó crisis convulsiva intraoperatoria que fue tratada con solución ringer-lactato frío²³, no fue necesario suspender el monitoreo.

En 2 pacientes fue posible reconocer la corteza precentral ventrolateral y producir arresto del lenguaje, en 5 fue posible encontrar áreas críticas para el lenguaje en el lóbulo frontal y temporal respondiendo con anomia o parafasias al realizar test de boston²⁰ (Figura 5). El paciente con lesión derecha no presentó déficit al realizar pruebas frontales.

Destaca en nuestra serie que el 50% presenta lesiones de alto grado anaplásicas. De estos pacientes una presentó recidiva tumoral y decidió no realizar nueva resección. La paciente en la cual solo se logró resección del 50% y presentó remanente de 20 ml también presentó histología de lesión anaplásica. Ambas fueron tratadas con protocolo Stupp²⁸.

Los cuatro pacientes con resección > 90% se encuentran en seguimiento imagenológico y no se ha observado evidencia de recidiva tumoral.

En cuanto a las complicaciones postoperatorias: un paciente presentó apraxia del lenguaje postoperatoria transitoria que fue tratada con fonoaudiología, resuelta y un paciente presentó infección de herida operatoria que requirió aseo quirúrgico y tratamiento antibiótico con buen resultado.

Discusión

Desde ya varios años se han realizado esfuerzos para definir el mejor tratamiento de los pacientes con gliomas de bajo grado. Toda la evidencia apunta a que la resección radical amplia incluso más allá de los márgenes del FLAIR mejora la sobrevida y puede cambiar de forma radical la historia natural de la enfermedad^{12,13,19}.

En los últimos años se han realizado importantes avances en RM funcional y tractografía y los análisis de imágenes intraoperatorias (RM intraoperatoria - neuronavegación) cada

Tabla 2. Distribución de datos

Edad	Sexo	Ubicación anatómica	Clínica inicial	Volúmen preop (ml)	Volúmen postop (ml)	Histología
70	Femenino	Temporal superior - medio izquierdo	Crisis epiléptica	40	5	Astrocitoma anaplasico GIII IDH-wildtype
60	Masculino	Frontal medio izquierdo	Crisis epiléptica	10	0	Oligodendroglioma anaplasico GIII cod 1p1/19q +
50	Femenino	Frontal inferior - insular izquierdo	Status epiléptico convulsivo	40,7	20,7	Oligodendroglioma anaplasico GIII cod 1p1/19q +
33	Masculino	Temporal medio inferior izquierdo	Crisis epiléptica	42,5	3,7	Astrocitoma difuso GII IDH (+)
55	Masculino	Frontal superior medial derecho	Cefalea	28,3	2,1	Astrocitoma difuso GII IDH (+)
42	Femenino	Frontal inferior - insular izquierdo	Cefalea	59,3	5,5	Astrocitoma difuso GII IDH (+)

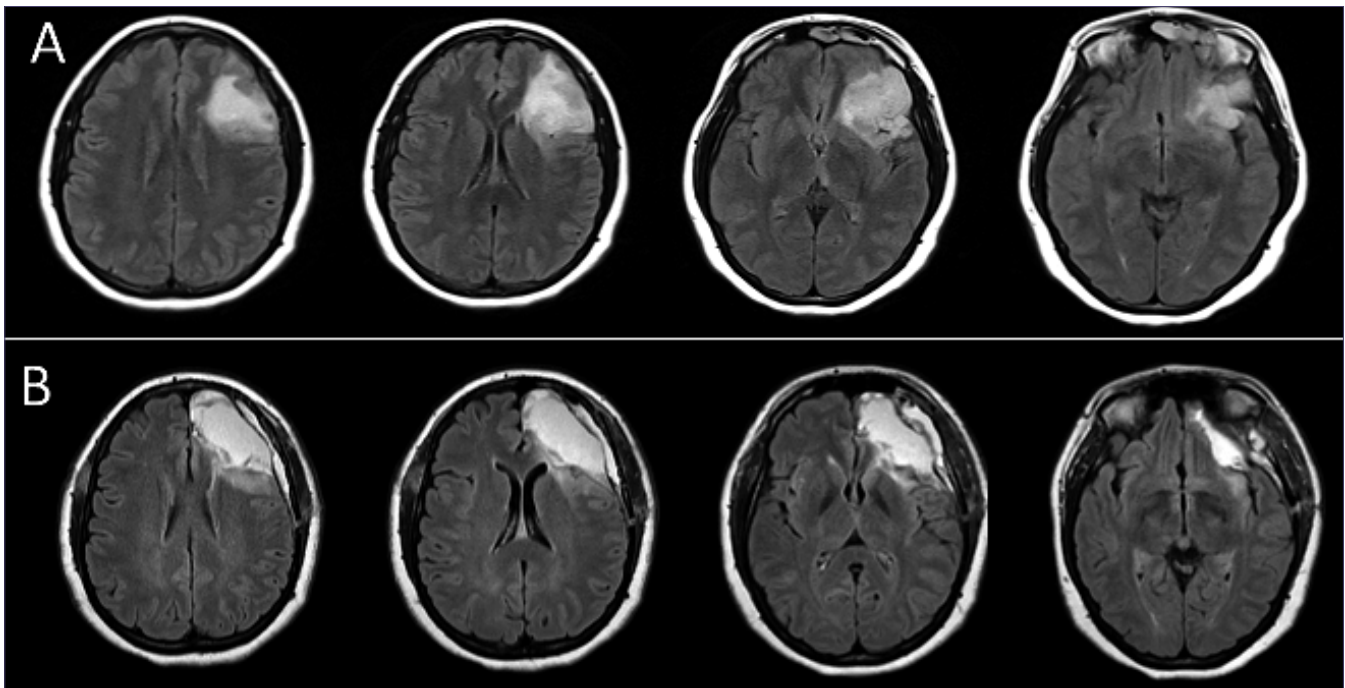


Figura 3. A: Caso representativo. RM de cerebro preoperatoria secuencia axial- FLAIR. B: RM postoperatorio de 3 meses.

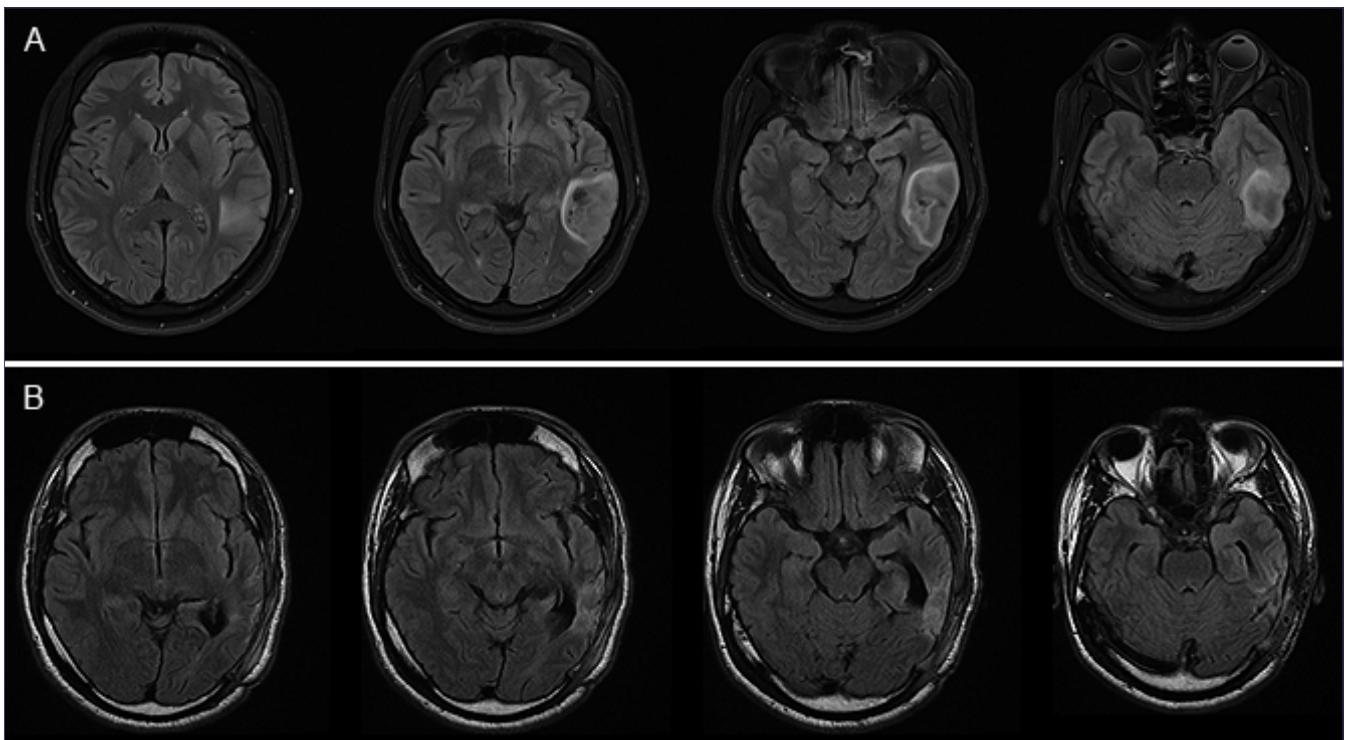


Figura 4. A: Caso representativo. RM de cerebro preoperatoria secuencia axial- FLAIR. B: RM postoperatorio de 6 meses.

vez se han vuelto más sofisticados²⁹, sin embargo, la estimulación eléctrica directa (DES), una técnica antigua descrita inicialmente en 1900 y perfeccionada por Penfield (1937) y Ojemann en la década del 70 es aún el *gold standard* para

evaluar las funciones cerebrales²³ y debe ser utilizada de forma más extendida por los neurocirujanos.

Nuestro objetivo es mostrar que es una técnica segura y que permite realizar amplia resección con muy baja tasa

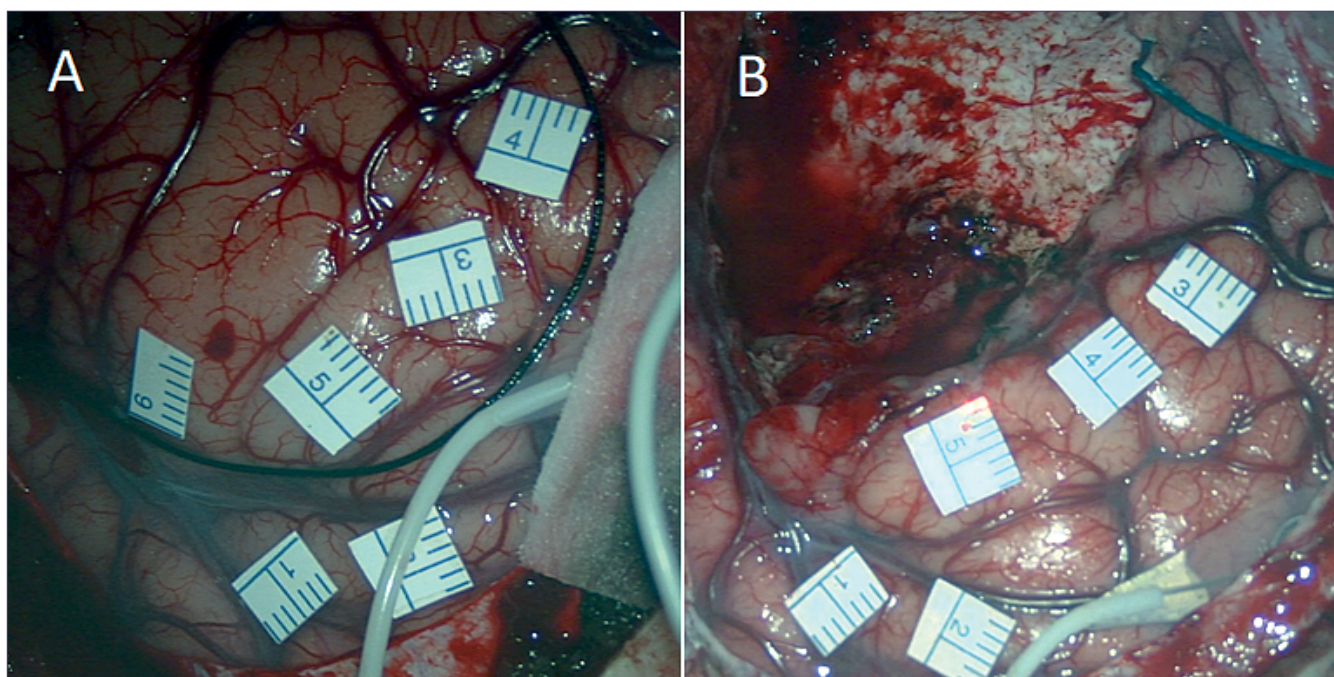


Figura 5. A: Mapeo cortical identificando áreas de arresto de lenguaje (1-2), parafasias (3-4) y afasia (5-6); B: imagen post resección.

de complicaciones. Ha sido refinada por varias décadas permitiendo una excelente reproductibilidad en DES cortical y subcortical³⁰.

Si bien nuestra serie es pequeña, esta influenciada por dos características. La primera es que la mitad de los pacientes presentó histología anaplásica a pesar del diagnóstico imagenológico no era sugerente. Esto apoya la necesidad de realizar resección temprana y no esperar. Y segundo son pacientes jóvenes todos ellos activos los cuales retornan de forma segura a sus actividades de la vida diaria normal y se les realiza seguimiento como si se tratara de una enfermedad crónica.

El momento de la transformación maligna será detectado a tiempo y en algunos casos se puede ofrecer nueva cirugía con estimulación, esperando que el crecimiento lento haya producido plasticidad y se pueda realizar una nueva resección³¹.

Es importante realizar un estudio preoperatorio extenso y planificar la cirugía acorde a cada paciente y realizar las pruebas necesarias para identificar los dominios involucrados y preservarlos.

Por lo tanto, los neurocirujanos deben convertirse en neuro-científicos que tengan el conocimiento extenso de las funciones cerebrales y de la conectividad subcortical, además de los conocimientos de neuro-anatomía y puedan llevarlos a la cirugía para realizar un procedimiento a la medida de cada paciente.

Referencias

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1

2. Potts MB, Smith JS, Molinaro AM, Berger MS. Natural history and surgical management of incidentally discovered low-grade gliomas: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. 2012;116(2):365-372. doi:10.3171/2011.9.JNS111068
3. Pallud J, Taillandier L, Capelle L, et al. Quantitative morphological magnetic resonance imaging follow-up of low-grade glioma: A plea for systematic measurement of growth rates. *Neurosurgery*. 2012;71(3):729-739. doi:10.1227/NEU.0b013e31826213de
4. Ius T, Isola M, Budai R, et al. Low-grade glioma surgery in eloquent areas: Volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. A single-institution experience in 190 patients - Clinical article. *Journal of Neurosurgery*. 2012;117(6):1039-1052. doi:10.3171/2012.8.JNS12393
5. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of Extent of Resection in the Long-Term Outcome of Low-Grade Hemispheric Gliomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(8):1338-1345. doi:10.1200/JCO.2007.13.9337
6. Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E, et al. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: A series of 1097 cases. *Journal of Neurosurgery*. 2013;118(6):1157-1168. doi:10.3171/2013.1.JNS121
7. Jakola AS, Myrmet KS, Kloster R, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2012;308(18):1881-1888. doi:10.1001/jama.2012.12807
8. Roelz R, Strohmaier D, Jabbarli R, et al. Residual Tumor Volume as Best Outcome Predictor in Low Grade Glioma-A Nine-Years Near-Randomized Survey of Surgery vs. Biopsy. *Scientific Re-*

- ports. 2016;6. doi:10.1038/srep32286
9. Jakola AS, Myrmei KS, Kloster R, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2012;308(18):1881-1888. doi:10.1001/jama.2012.12807
 10. Pekmezci M, Rice T, Molinaro AM, et al. Adult infiltrating gliomas with WHO 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT. *Acta Neuropathologica*. 2017;133(6):1001-1016. doi:10.1007/s00401-017-1690-1
 11. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer*. 2005;103(6):1227-1233. doi:10.1002/cncr.20867
 12. Zetterling M, Roodakker KR, Berntsson SG, et al. Extension of diffuse low-grade gliomas beyond radiological borders as shown by the coregistration of histopathological and magnetic resonance imaging data. *Journal of Neurosurgery*. 2016;125(5):1155-1166. doi:10.3171/2015.10.JNS15583
 13. Duffau H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. *Acta Neurochirurgica*. 2016;158(1):51-58. doi:10.1007/s00701-015-2621-3
 14. de Groot M, Reijneveld JC, Aronica E, Heimans JJ. Epilepsy in patients with a brain tumour: Focal epilepsy requires focused treatment. *Brain*. 2012;135(4):1002-1016. doi:10.1093/brain/awr310
 15. Englot DJ, Han SJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *Neurosurgery*. 2012;70(4):921-927. doi:10.1227/NEU.0b013e31823c3a30
 16. CocherEAU J, Herbet G, Duffau H. Patients with incidental WHO grade II glioma frequently suffer from neuropsychological disturbances. *Acta Neurochirurgica*. 2016;158(2):305-312. doi:10.1007/s00701-015-2674-3
 17. Taphoorn MJB, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *The Lancet Neurology*. 2004;3(3):159-168. doi:https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00680-5
 18. Duffau H. New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: Functional brain mapping, connectionism and plasticity - A review. *Journal of Neuro-Oncology*. 2006;79(1):77-115. doi:10.1007/s11060-005-9109-6
 19. Duffau H, Mandonnet E. The "onco-functional balance" in surgery for diffuse low-grade glioma: Integrating the extent of resection with quality of life. *Acta Neurochirurgica*. 2013;155(6):951-957. doi:10.1007/s00701-013-1653-9
 20. Coello AF, Moritz-Gasser S, Martino J, Martinoni M, Matsuda R, Duffau H. Selection of intraoperative tasks for awake mapping based on relationships between tumor location and functional networks: A review. *Journal of Neurosurgery*. 2013;119(6):1380-1394. doi:10.3171/2013.6.JNS122470
 21. Duffau H. Contribution of cortical and subcortical electrostimulation in brain glioma surgery: Methodological and functional considerations. *Neurophysiologie Clinique*. 2007;37(6):373-382. doi:10.1016/j.neucli.2007.09.003
 22. de Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: A meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2559-2565. doi:10.1200/JCO.2011.38.4818
 23. Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical Language Localization in Left, Dominant Hemisphere An Electrical Stimulation Mapping Investigation in 117 Patients. Vol 71.; 1989.
 24. Mandonnet E, Winkler PA, Duffau H. Direct electrical stimulation as an input gate into brain functional networks: Principles, advantages and limitations. *Acta Neurochirurgica*. 2010;152(2):185-193. doi:10.1007/s00701-009-0469-0
 25. Duffau H. Stimulation mapping of white matter tracts to study brain functional connectivity. *Nature Reviews Neurology*. 2015;11(5):255-265. doi:10.1038/nrneurol.2015.51
 26. McAuliffe N, Nicholson S, Rigamonti A, et al. Awake craniotomy using dexmedetomidine and scalp blocks: a retrospective cohort study. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2018;65(10):1129-1137. doi:10.1007/s12630-018-1178-z
 27. Molina ES, Schipmann S, Mueller I, et al. Conscious sedation with dexmedetomidine compared with asleep-awake-asleep craniotomies in glioma surgery: An analysis of 180 patients. *Journal of Neurosurgery*. 2018;129(5):1223-1230. doi:10.3171/2017.7.JNS171312
 28. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. www.nejm.org
 29. Sanai N, Berger MS. Surgical oncology for gliomas: The state of the art. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018;15(2):112-125. doi:10.1038/nrclinonc.2017.171
 30. Gogos AJ, Young JS, Morshed RA, Hervey-Jumper SL, Berger MS. Awake glioma surgery: technical evolution and nuances. *Journal of Neuro-Oncology*. 2020;147(3):515-524. doi:10.1007/s11060-020-03482-z
 31. Southwell DG, Hervey-Jumper SL, Perry DW, Berger MS. Intraoperative mapping during repeat awake craniotomy reveals the functional plasticity of adult cortex. *Journal of Neurosurgery*. 2016;124(5):1460-1469. doi:10.3171/2015.5.JNS142833