

Gliomas insulares gigantes, una propuesta de manejo quirúrgico

Giant insular gliomas, a surgical management approach

Stefano Smoquina Montiel¹, Carlos Bennett Colomer², Matias González Dennett²

¹ Residente neurocirugía, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

² Neurocirujano, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

Resumen

Introducción: Los gliomas insulares gigantes (GIG) se definen como aquellos que abarcan las 4 zonas de la clasificación de Berger/Sanaí. **Objetivo:** Presentar una casuística de 6 gliomas insulares gigantes para determinar el porcentaje de resección tumoral y la morbilidad de la intervención y proponer una estrategia de manejo quirúrgico. **Método:** Realizamos análisis retrospectivo observacional de pacientes con gliomas insulares gigantes sometidos a tratamiento quirúrgico, en un período de 3 años. **Resultados:** 7 pacientes con GIG fueron operados entre julio de 2019 y noviembre de 2023. El promedio de volumen fue $126,4 \pm 36,6 \text{ cm}^3$. Se utilizó tractografía (DTI) y fMRI en 100% de los pacientes. La mayoría fueron operados en 2 tiempos, con un primer abordaje bajo anestesia general cuando el glioma era de hemisferio no dominante o de zona 3 de hemisferio dominante y un segundo tiempo vigil para todos los casos. La resección promedio fue de 76,4%, ninguno presentó déficit permanente, de los pacientes que debutaron con crisis epilépticas 80% se mantuvo libre de crisis a los 3 meses. La presencia de DTI con tractos incluidos dentro del tumor o de activación fMRI intra tumoral fue un predictor de exéresis más limitada. **Discusión:** En series previas sus volúmenes promedian $76,7 \text{ cm}^3$ (17,1-144,1), con exéresis que promedian 72,7% y una morbilidad que oscila entre 5,3%-20%. Se han propuesto distintas estrategias quirúrgicas, que involucran cirugía vigil transopercular, monitoreo neurofisiológico y resección transilviana, o combinaciones. **Conclusión:** la exéresis en dos tiempos de gliomas insulares gigantes permite una exéresis amplia disminuyendo la morbilidad. El uso de cirugía vigil permite minimizar los riesgos de afasia o déficit motor, y el estudio preoperatorio con fMRI y DTI puede influir en la planificación quirúrgica.

Palabras clave: Glioma, Glioma insular, glioma insular gigante, abordaje transopercular, abordaje transilviano, humanos, cirugía vigil, tractografía, insula, mapeo cerebral.

Abstract

Introduction: Giant insular gliomas (GIG) are defined as those that cover the 4 zones of the Berger/Sanaí classification. **Objective:** To present a case series of 7 giant insular gliomas to determine the percentage of tumor resection and the morbidity of the intervention and to propose a surgical management strategy. **Method:** We performed a retrospective observational analysis of patients with giant insular gliomas undergoing surgical treatment over a period of 3 years. **Results:** 7 patients with GIG were operated on between July 2019 and November 2023. The average volume was $126.4 \pm 36.6 \text{ cm}^3$. Tractography (DTI) and fMRI were used in 100% of patients. The majority were operated on in 2 stages, with a first approach under general anesthesia when the glioma was in the non-dominant hemisphere or zone 3 of the dominant hemisphere and a second awake stage. The average resection was 76.4%, none presented permanent deficit, of the patients who debuted with epileptic seizures, 80% remained seizure-free at 3 months. The presence of DTI with tracts included within the tumor or intra-tumor fMRI activation was a predictor of more limited excision. **Discussion:** In previous series its volumes average 76.7 cm^3 (17.1-144.1), with exeresis that average 72.7% and a morbidity that ranges between 5.3%-20%. Different surgical strategies have been proposed, involving transopercular awake surgery, neurophysiological monitoring and transylvian resection, or combinations. **Conclusion:** two-stage excision of giant insular gliomas allows for extensive excision, reducing

Correspondencia a:

Stefano Smoquina Montiel
Stefano.smoquina@gmail.com

morbidity. The use of awake surgery minimizes the risks of aphasia or motor deficit, and preoperative study with fMRI and DTI can influence surgical planning.

Key words: Glioma, insular glioma, giant insular glioma, transopercular approach, transylvian approach, humans, awake surgery, tractography, extent resection, brain mapping, insula.

Introducción

Los gliomas corresponden a tumores primarios intra-axiales. La OMS los clasifica según el grado de infiltración, número de mitosis, neovascularización y áreas de necrosis. Clásicamente, se pueden dividir en bajo y alto grado. En el caso de aquellos de bajo grado, al tener un comportamiento menos agresivo, el porcentaje de resección afecta directamente en el pronóstico a largo plazo^{4,5}.

De todos los gliomas cerebrales de bajo grado 25% se ubican en la insula¹.

La insula se definió funcionalmente como una área secundaria de asociación multimodal compensable¹⁸. Además, técnicas de neuroimagen funcional han revelado que la corteza insular está involucrada en varias funciones como lenguaje¹⁹, integración sensoriomotor, procesamiento cognitivo emocional¹⁹⁻²¹, funciones gustativas, auditivas y vestibulares^{22,23}.

Anatómicamente, se encuentra inmersa en la fisura de Silvio, oculta por los opérculos frontal, parietal y temporal en lo que se encuentran áreas elocuentes incluyendo la función del lenguaje en el caso del hemisferio dominante. A su vez, la presencia de venas puentes silvianas y ramas de la arteria cerebral media limitan la libertad quirúrgica y a su vez conllevan riesgo de morbimortalidad²⁴. Por lo cual, el manejo quirúrgico de lesiones en esta área, ha sido considerado realmente un desafío. En una primera etapa se consideró el manejo expectante², sin embargo en los últimos 30 años han habido grandes progresos en la técnica microquirúrgica y avances tecnológicos que han permitido resecciones cada vez más ambiciosas con escasa secuela neurológica^{2,3,15}.

Berger-Sanai, han clasificado estos tumores de forma anatómica según su localización⁶, dividiendo la ínsula en 4 zonas (Figura 1). En una visión sagital la ínsula es biseccionada por una línea a lo largo de la fisura de Silvio, siendo interceptada por otra línea de forma perpendicular a nivel del foramen de Monro. Dividiéndola en una zona antero-superior (I), postero-superior (II), infero-posterior (III) y antero-inferior (IV). Lo anterior clasifica a los tumores según la zona que afectan principalmente, donde cada uno presenta determinadas relaciones vasculares y funcionales, con lo que existen complicaciones y dificultades específicas para cada zona⁶.

Aquellos tumores que afectan las cuatro zonas se definen como gliomas insulares "gigantes"⁷.

En cuanto a las técnicas quirúrgicas de exéresis de gliomas insulares, inicialmente Yarsagil introdujo el abordaje transilviano que consiste en disección aracnoidal de la fisura de Silvio para la exposición insular. Iniciándose en el vertex de la pars triangularis⁸.

El abordaje transilviano por una parte evita la transgresión pial, sin embargo, se debe realizar retracción opercular para exponer la ínsula lo cual implica un riesgo de lesionar venas

puente silvianas que pasan por la fisura de Silvio y también potencialmente dañar áreas corticales elocuentes, tanto en el opérculo frontal donde se encuentra el complejo de broca en hemisferio dominante, y también el área motora de boca y lengua⁹.

Con los avances en monitoreo funcional intraoperatorio y cirugía vigil se ha logrado utilizar el corredor transcortical de forma segura realizando resecciones más amplias y con menor morbilidad¹⁰.

En un estudio cadavérico en el que se comparó el abordaje transcortical con y sin preservación de venas puente y el abordaje transcortical, se demostró que en la mayoría de las 4 zonas de Berger-Sanai el abordaje transcortical fue superior en exposición insular y libertad quirúrgica (Figura 2)⁸.

Existe escasa evidencia relativa a gliomas insulares gigantes, habiéndose reportado series con volúmenes tumorales que promedian los 76,7 cm³ (17,1-144,1), con porcentajes de exéresis en promedio del 72,7% y una morbilidad que oscila entre 5,3%-20%¹².

Se han propuesto distintas estrategias quirúrgicas, que involucran cirugía vigil transopercular, monitoreo neurofisiológico y resección transilviana, o combinaciones^{13,15}.

Consideramos importante conocer nuestra casuística local comprobando nuestros resultados en porcentajes de resección y morbilidad resultante.

Presentamos una casuística de 7 gliomas insulares gigantes operados de forma consecutiva analizando resultados funcionales neurológicos, control de epilepsia secundaria y porcentaje de resección. Además, generamos una propuesta de estrategia de manejo quirúrgico.

Metodología

Se ha diseñado un estudio de cohorte de carácter retrospectivo, de pacientes adultos diagnosticados con tumores insulares sugerentes de gliomas insulares gigantes multilobares que fueron sometidos a cirugía de exéresis tumoral entre los meses de abril de 2019 y noviembre de 2023, en el Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso, con el objetivo de determinar el porcentaje de resección tumoral y la morbilidad de la intervención.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con tumores cerebrales localizados en la región insular con características sugerentes de etiología glial cuyas biopsias confirmaron dicho diagnóstico y que cumplieran con la definición de glioma gigante ingresados y operados entre abril del año 2019 y noviembre de 2023 en el Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso.

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado autorizando someterse a intervención quirúrgica y no presen-

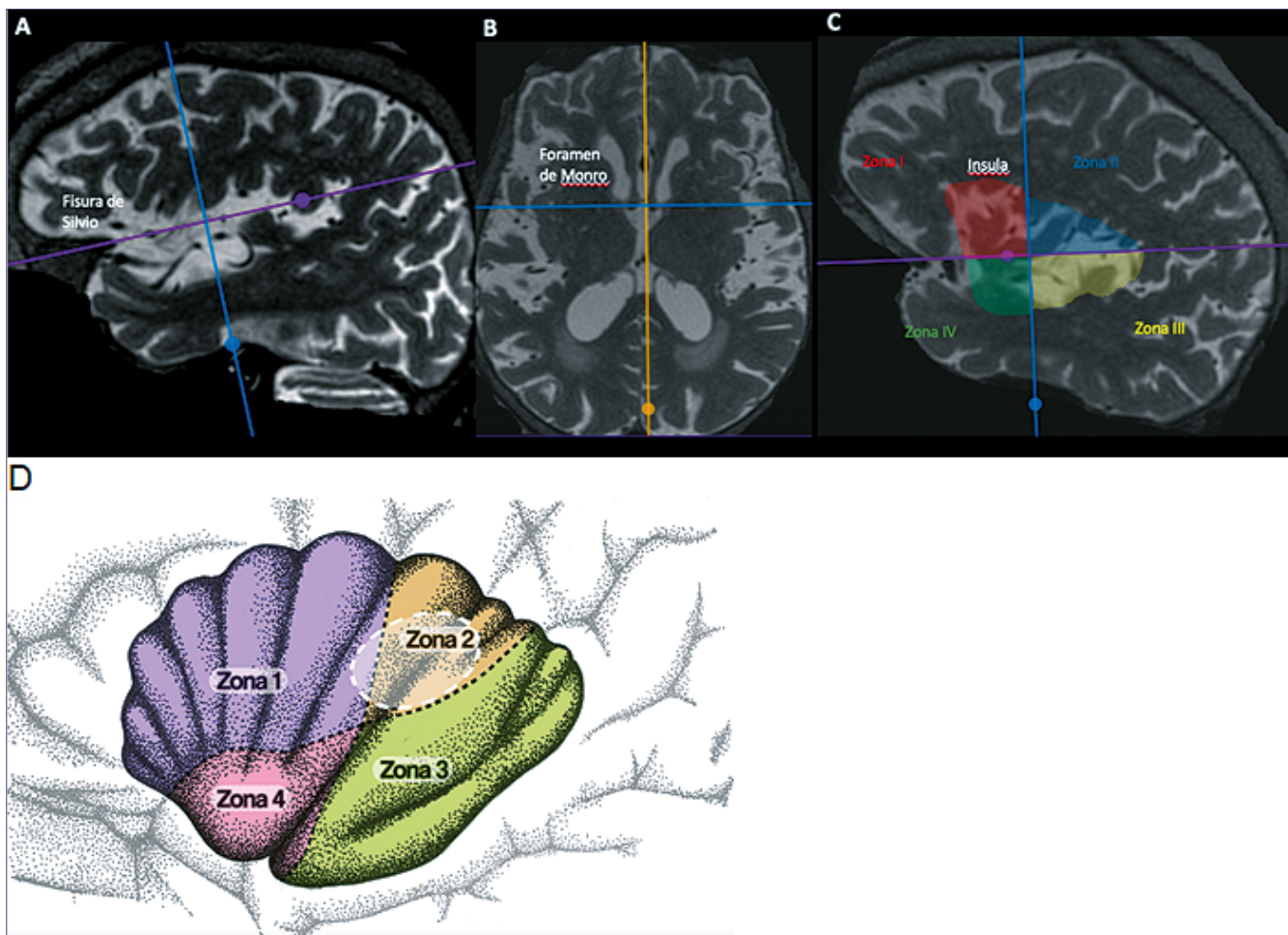


Figura 1. Clasificación de Berger-Sanai de la ínsula en 4 zonas, una línea se traza en proyección de la fisura de Silvio divide la ínsula en una mitad superior e inferior, es atravesada perpendicularmente por una línea a nivel de los Foramen de Monro (A y B). Quedando la ínsula dividida en 4 cuadrantes; (C): uno antero superior (Zona I), uno postero superior (Zona II), uno infero posterior (zona III) y uno antero inferior Zona (IV) En D: se observa un esquema de un glioma insular ubicado principalmente en zona II⁶.

taban contraindicaciones para dicho manejo.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité ético científico del Servicio de Salud Valparaíso San Antonio, quien autorizó la dispensa de consentimiento informado para ser enrolado en consideración a su carácter retrospectivo y no intervencional.

Image acquisition

Las imágenes de resonancia magnética se adquirieron en un escáner General Electric Signa HDxt de 1,5 T (Waukesha, EE. UU.), utilizando una bobina de cabezal de 8 canales. Se obtuvieron imágenes anatómicas en 3D, antes y después de la cirugía, con T1-weighted fast spoiled gradient echo sequence (FSPGR), TE/TR of 1.9/6.1 ms, 256 x 256 matrix, 24 cm FOV, and 1.2 mm slice thickness, and T2 Cube, TE/TR of 99.5/2500 ms, 320 x 320 matrix, 26 cm FOV, and 1.2 mm slice thickness. Los tumores fueron segmentados manualmente por un neurorradiólogo (6 años de experiencia), considerando las imágenes ponderadas en T1 y T2. La segmentación se realizó utilizando ITK-Snap, v. 3.8.0 (www.itksnap.org).

En todos los pacientes se realizó tractografía y resonancia funcional para planificación quirúrgica.

Cirugía

En la mayoría de los pacientes se realizó cirugía en 2 tiempos en uno o ambos tiempos se realizó vigíl con mapeo función motora y de expresión o comprensión del lenguaje según la zona de Berger-Sanai, en aquellos sometidos a resección en etapas se realizó una resonancia transoperatoria (entre ambas cirugías) para evaluar remanente y relación con estructuras vasculares como las arterias lenticuloestriadas.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de los datos se utilizaron medidas de resumen (media y desviación estándar) para aquellos datos cuantitativos y medidas de frecuencia (porcentaje) en el caso de variables categóricas o cualitativas. El análisis se llevó a cabo con el software estadístico STATA versión 17.

Resultados

Siete pacientes con GIG multilobares de bajo grado fueron operados entre julio de 2019 y noviembre de 2023. La segmentación se realizó utilizando ITK-Snap, v. 3.8.0 (www.itksnap.org).

Se utilizó tractografía y fMRI en 100% de los pacientes, cuyo objetivo fue analizar patrones de desplazamiento de vías neuronales como el tracto piramidal, fascículo arcuato, tracto frontal aslant, fascículo longitudinal superior, fascículo fronto occipital inferior. Los cuales pueden estar desplazados, invadidos o respetados por tumores insulares. En cuanto a la resonancia funcional nos ayuda a determinar áreas elocuentes intratumorales y potenciales patrones de compensación. lo cual contribuye a la planificación quirúrgica requiriendo o no cirugía vigil y también predecir pronóstico funcional y posibilidad de resección sin morbilidad. Por lo tanto, la presencia de tractografía con tractos incluidos dentro del tumor o de activación fMRI intra tumoral fue un predictor de exéresis más limitada.

La mayoría fueron operados en 2 tiempos dentro de una misma hospitalización apoyándonos con cirugía vigil y abordaje transcortical en el segundo o ambos tiempos quirúrgicos.

Sometidos a resonancia transoperatoria entre cada cirugía los cual nos permite orientar la estrategia quirúrgica para el segundo tiempo logrando una exéresis más ambiciosa.

El primer tiempo puede ser con paciente dormido dependiendo la dominancia hemisférica, zona a resecar e invasión lobar.

Por ejemplo, en el caso 2 un glioma insular gigante en hemisferio dominante con extensión temporal anterior se realizó un primer tiempo dormido realizando una lobectomía temporal anterior y un segundo tiempo vigil con mapeo intraoperatorio subcortical motor y del lenguaje. Logrando un porcentaje de resección de 87%. Sin morbilidad neurológica quirúrgica en los controles posteriores al alta.

En gliomas insulares de hemisferio no dominante recomendamos un primer tiempo dormido para la resección tumoral de las zonas I, III y IV. Un segundo tiempo vigil para la zona II con mapeo intraoperatorio motor.

Como se realizó en el caso número 1 un glioma insular gigante con extensión temporal que presentaba un volumen tumoral de 195 cm³. Siguiendo esta estrategia se realizó un segundo tiempo vigil deteniendo la exéresis por una mínima paresia braquial derecha. Se logró un porcentaje de resección 86%. En el postoperatorio inmediato tuvo una mínima paresia

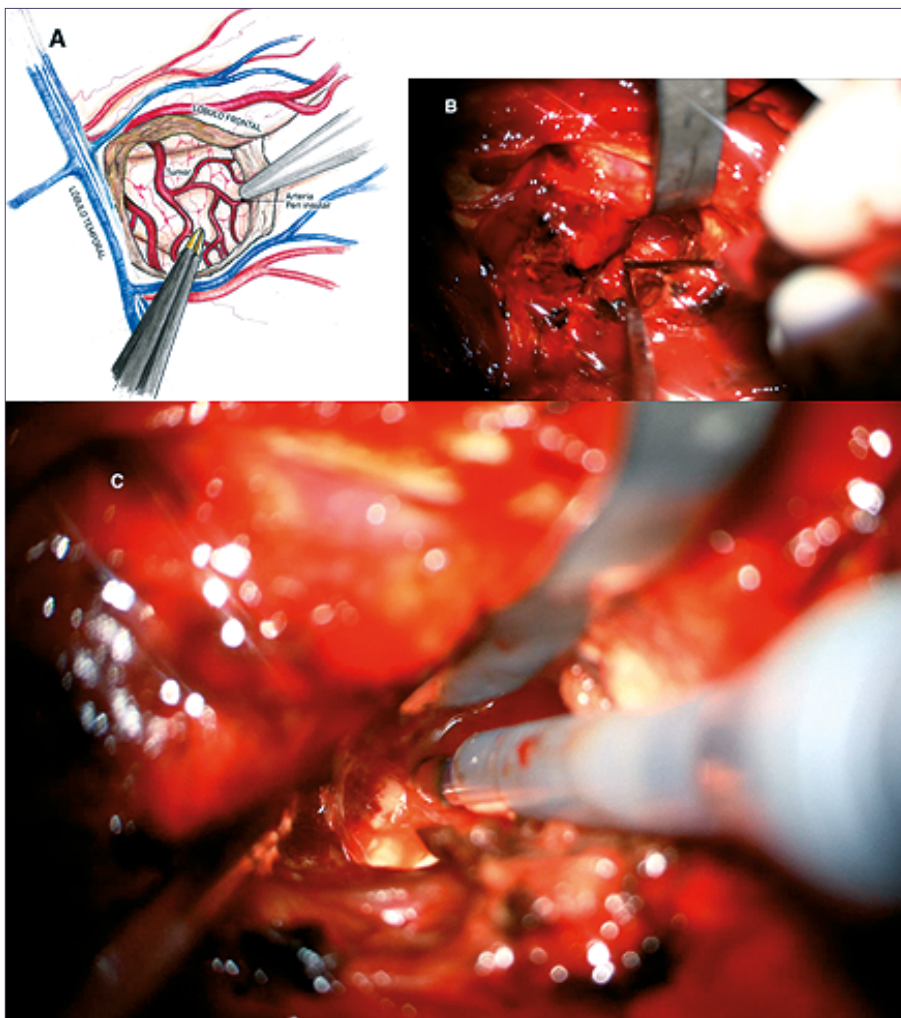
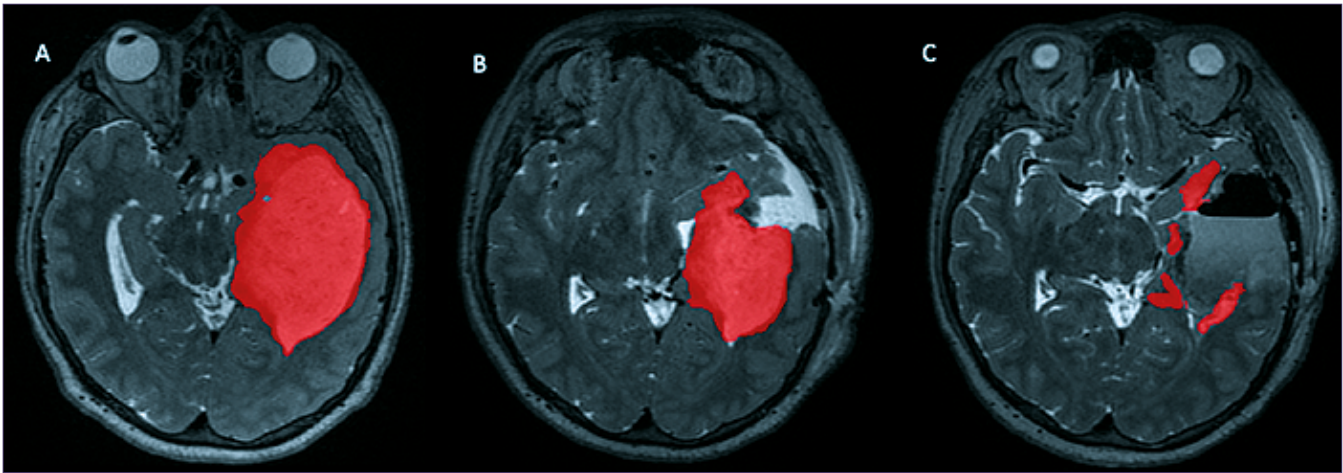
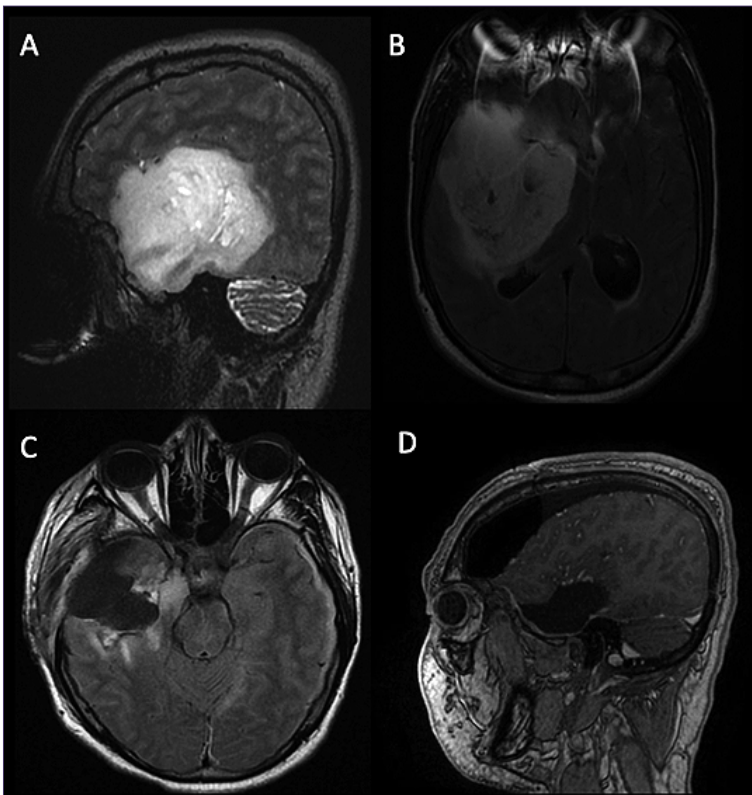


Figura 2: En A: se observa dibujo de exéresis trans-opérculo frontal de un glioma insular. En B se aprecia mapeo subcortical con estimulador monopolar una exéresis vigil de un glioma insular gigante del caso 7 de nuestra serie. En C se observa exéresis con aspirador ultrasónico.



Caso 2. Hombre de 52 años debuta con crisis convulsivas RM glioma insular gigante que mide 116 cm³ (A). Se realiza un primer tiempo quirúrgico dormido con anestesia general, lobectomía temporal anterior y resección de zona IV de Berger-Sanaí, resonancia transoperatoria; (B). Segundo tiempo quirúrgico de componente insular de zonas I, II y III; E y F resonancia postoperatoria de segundo tiempo quirúrgico, logrando 87% de resección; (C). Al control al mes se mantiene libre de crisis convulsivas en GCS 15 sin alteración del lenguaje sin déficit neurológico focal.



Caso 1. Paciente sexo masculino de 34 años consulta por cefalea, RM de encéfalo muestra glioma insular gigante con extensión temporal en hemisferio no dominante un volumen preop de 195 cm³ (A y B). Se realiza un primer tiempo dormido resecando componente tumoral temporal e insular de las zonas I, III y IV. Se realiza resonancia transoperatoria; (C) que nos permitió identificar y proteger adecuadamente las perforantes de M1. Realizándose un segundo tiempo vigil con monitoreo intraoperatorio motor. Que permitió exéresis de remanente hasta presentar paresia braquial izquierda lo que detuvo la cirugía. Logrando una exéresis de 86%. D RM postoperatoria. Mantuvo mínima paresia braquial izquierda en el postoperatorio inmediato. Al control del mes se encontraba en GCS 15 sin déficit neurológico.

braquial izquierda transitoria. Al control del mes se encontraba GCS 15 sin déficit neurológico agregado, retornando a sus actividades habituales.

Para tumores con extensión temporal posterior en hemisferio dominante la estrategia que recomendamos un primer tiempo vigil con mapeo cortical del lenguaje de comprensión y motor. Un segundo tiempo también vigil con mapeo subcortical motor y del lenguaje

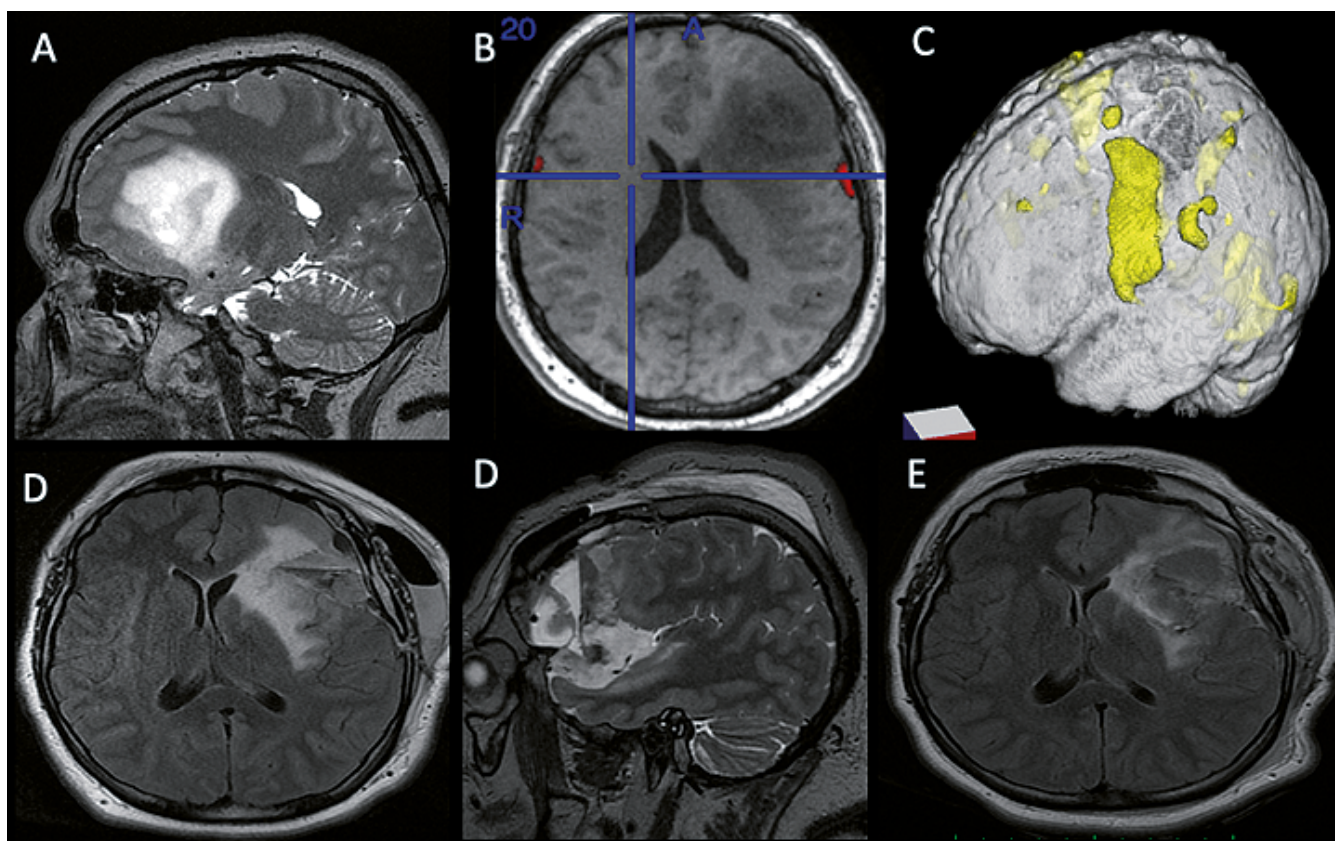
Para gliomas insulares gigantes con extensión a opércu-

lo frontal recomendamos un primer tiempo vigil con mapeo intraoperatorio cortical de expresión del lenguaje y un segundo tiempo también vigil con mapeo subcortical motor y del lenguaje.

Como se realizó en el caso número 3 que presentaba un volumen preop de 146 cm³ pesar de una resonancia funcional que no evidenció activación intratumoral, se decidió realizar primer vigil resecando el componente tumoral del opérculo frontal y componente insular de las zonas I y IV y un segundo



Se observa la realización de Test de Boston mediante nuestra app, mientras se realiza exéresis tumoral del glioma insular gigante en hemisferio dominante.



Caso 3. Mujer de 34 años presenta clínica de cefalea y crisis epilépticas, en RM de encéfalo se aprecia glioma insular gigante con extensión a opérculo frontal de 146 cm³ (A). RM funcional no se observa activación intratumoral; (B y C), a pesar de ello se decide primer tiempo exéresis vigil de componente frontal e insular de Zonas I y IV; (D y E). En un segundo tiempo también vigil se realiza mapeo intraoperatorio subcortical motor y del lenguaje. Realizando una exéresis tumoral del componente insular de zonas II y III. Logrando una resección del 54%.

tiempo también vigil con mapeo subcortical motor y del lenguaje resecando principalmente las áreas II y III se detuvo la exéresis por dificultad en inversión series en examen intraoperatorio. Se logró un porcentaje de resección de 54% sin déficit neurológico y disminución importante de frecuencia,

intensidad y duración de crisis epilépticas.

El caso número 7 presentó un volumen preop 93% se realizó la exéresis en dos tiempos recientemente logrando un porcentaje de resección de 76% presentando un déficit de afasia leve en el postoperatorio inmediato quedando pen-

Tabla							
n casos	Edad/sexo	Vol pre op (cm ³)	Convulsiones (preop)	Vol post op (cm ³) /% resc	Control de convulsiones	NDN Postop inmediato	NDN al mes postop
1	34/M	195,6	No	26,4/86,5	N/A	Mínima paresia braquial	No
2	52/M	116,8	Si	15,1/87,1	Si	Afasia, mínima paresia braquial	No
3	32/F	146,2	Si	66,6/54,4	Disminución importante de crisis	No	No
4	36/M	100,8	Si	32/70,30	Si	Speech arrest intraop, hemiparesia derecha	No
5	42/F	136,1	No	19,8/ 80,51	N/A	No	No
6	35/F	96,1	Si	19,2/80	Si	No	No
7	40/F	93,3	si	21,9/76,3	Si	Afasia leve(revierte a los días) hemiparesia derecha	Pendiente seguimiento*

NA = no aplica; NDN = nuevo déficit neurológico. El caso número 7 queda pendiente el control posterior al alta.

Tabla resumen de variables principales comparación con otras series publicadas				
	Nuestra serie	Rossi (11)	Skrap (15)	Hameed (10)
Número de GIG (%)	7 (100%)	95 (100%)	46 (74%)	150 (58,8)
Edad media	38,7 ± 6,8	40,89 (rango 19-66,8)	40 (rango 19-68)	46,78 (20-75)
Sexo F/M (%)	4 (57,1)/3 (42,9)	36 (38)/59 (62)	40/26	48 (32)/102 (68)
Volumen preop	126,4 ± 36,6 cm ³	71 cm ³ (rango 17,1-144,1)	108 (rango 6-250)	80,39
Porcentaje de resección	76,4% ± 11,3%	92,3%	EOR > 90%: 22 (33%) 70-90%: 30 (45%) < 70% 14 (22%)	EOR < 90%: 90% 60 < 90%: 60% 40% media: 89,67 rango (%) (52.6-100)
Convulsiones	5 (76,4)	70 (73,7)	64 (96%)	-
Control crisis (%)	4 (80,0)	52 (54,7)	-	-
Déficit post op inmediato (%)	4 (57,1)	52 (54,7)	22 (33,4%)	31 (21%)
Déficit al mes post op (%)	0 (0%)	24 (25)	-	-
Morbilidad permanente (%)	0 (0%)	5 (5,26)	4 (6%)	11 (7,3%)

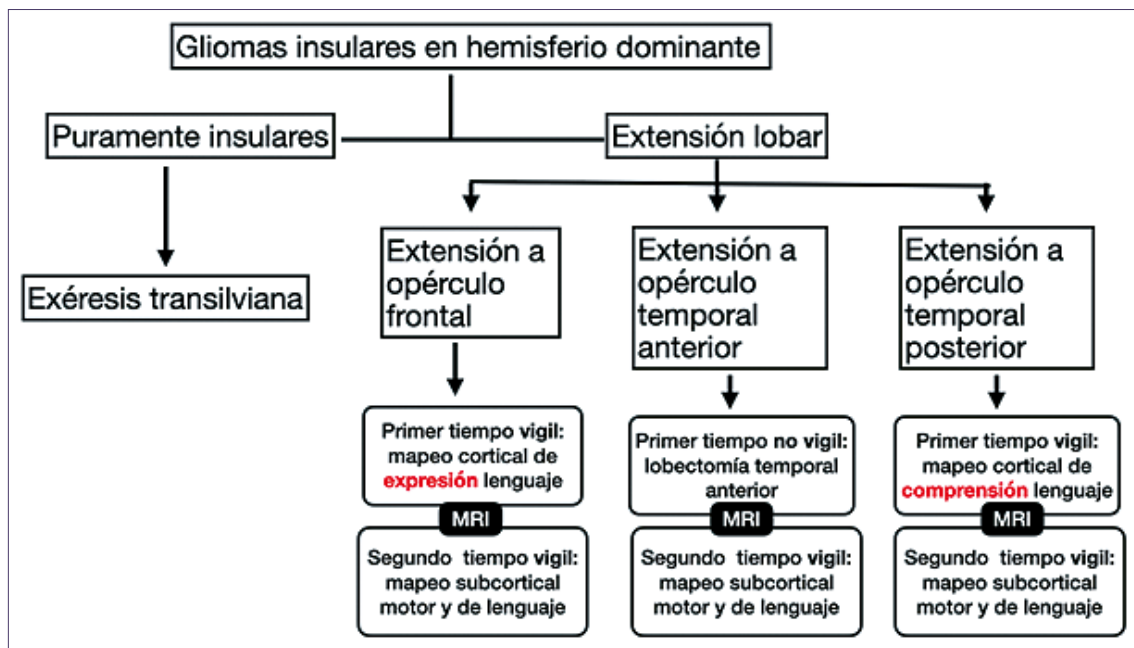
Glioma insular Gigante (GIG), Control de crisis Control de crisis: impacto de la cirugía en lograr ausencia de crisis epilépticas, postoperatorio (post op).

diente la evaluación clínica posterior al alta.

La resección promedio fue de 76,4%, ninguno presentó déficit agregado permanente, de los 5 pacientes que debutaron con crisis epilépticas en 4 se logró ausencia de crisis epilépticas y 1 paciente tuvo disminución y frecuencia e intensidad de crisis epilépticas.

Discusión

En series previas sobre gliomas insulares gigantes sus volúmenes promedian 77,15 cm³, con exéresis que promedian 72,7% y una morbilidad que oscila entre 5,3%-20%^{8,11}. Se han propuesto distintas estrategias quirúrgicas, que invo-



Algoritmo sobre estrategia quirúrgica de gliomas insulares en hemisferio dominante.

lucran cirugía vigil transopercular, monitoreo neurofisiológico y resección transilviana, o combinaciones^{1,5,7,8,14}. Presentamos nuestra estrategia quirúrgica de gliomas insulares gigantes de bajo grado con extensión opercular. Consideramos que se requiere un estudio preoperatorio con resonancia funcional y tractografía para planificación quirúrgica y definir posibilidad de resección completa sin agregar morbilidad neurológica. Ambas técnicas imagenológicas no reemplazan la cirugía vigil que según nuestra visión es el estándar de oro para preservar funciones neurológicas que puedan ser monitorizadas intraoperatoriamente, en especial en lenguaje y motricidad. Como se ha demostrado en la literatura que disminuye significativamente el riesgo de secuela permanente¹³. Además, siendo una gran oportunidad para evaluar otras funciones neurocognitivas que permitan al paciente retornar a sus actividades laborales y/o académicas habituales.

Otro pilar importante en nuestra estrategia quirúrgica es *stage resection* que consiste en realizar una resección tumoral en dos tiempos dentro de una misma hospitalización. Lo cual nos permite realizar un primer tiempo bajo anestesia general para los casos de hemisferio no dominante en las zonas I, III y IV y en casos de hemisferio dominante en zonas IV y extensión a lóbulo temporal. Al realizar este tiempo dormido permite el abordaje con confección de plaqueta óseo lo cual es más difícil de tolerar para el paciente despierto. Con ello logrando mayor tolerancia del paciente a la cirugía vigil y al reducir el tiempo en vigilia evitamos también la fatiga del paciente lo cual muchas resulta un obstáculo a la hora de responder a las pruebas de evaluación. Adicionalmente, esta estrategia nos permite contar con una resonancia transoperatoria lo cual es equivalente a una resonancia intraoperatoria y que ha demostrado significativamente mayor porcentaje de resección y menores complicaciones al respetar estructuras vasculares como las arterias lenticuloestriadas¹².

Conclusión

La exéresis en dos tiempos de gliomas insulares gigantes permite una exéresis amplia disminuyendo la morbilidad. El uso de cirugía vigil permite minimizar los riesgos de afasia o déficit motor, y el estudio preoperatorio con fMRI y DTI puede influir en la planificación quirúrgica.

Referencias

1. Duffau H, Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer*. 2004;100(12):2622-2626.
2. Michaud K, Duffau H. Surgery of insular and paralimbic diffuse low-grade gliomas: technical considerations. *J Neurooncol*. 2016 Nov;130(2):289-298. doi: 10.1007/s11060-016-2120-2. Epub 2016 May 9. PMID: 27161250.
3. Yaşargil MG, von Ammon K, Cavazos E, Doczi T, Reeves JD, Roth P: Tumours of the limbic and paralimbic systems. *Acta Neurochir (Wien)* 118:40-52, 1992.
4. Wang KY, Chen MM, Malayil Lincoln CM. Adult Primary Brain Neoplasm, Including 2016 World Health Organization Classification. *Radiol Clin North Am*. 2019 Nov;57(6):1147-1162. doi: 10.1016/j.rcl.2019.07.004. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31582041.
5. Roelz R, Strohmaier D, Jabbari R, Kraeutle R, Egger K, Coenen VA, Weyerbrock A, Reinacher PC. Residual Tumor Volume as Best Outcome Predictor in Low Grade Glioma - A Nine-Years Near-Randomized Survey of Surgery vs. Biopsy. *Sci Rep*. 2016 Aug 30;6:32286. doi: 10.1038/srep32286. PMID: 27574036; PMCID: PMC5004168.
6. Sanai N, Polley MY, Berger MS: Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *J Neurosurg* 112:1-9, 2010.
7. Hervey-Jumper SL, Li J, Osorio JA, Lau D, Molinaro AM, Benet

- A, Berger MS. Surgical assessment of the insula. Part 2: validation of the Berger-Sanai zone classification system for predicting extent of glioma resection. *J Neurosurg.* 2016 Feb;124(2):482-8. doi: 10.3171/2015.4.JNS1521. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26339856.
8. Safaee MM, Englot DJ, Han SJ, Lawton MT, Berger MS (2016) The transsylvian approach for resection of insular gliomas: technical nuances of splitting the Sylvian fissure. *J Neuro-Oncol* 130(2):283-287.
 9. Rey-Dios R, Cohen-Gadol AA. Technical nuances for surgery of insular gliomas: lessons learned. *Neurosurg Focus.* 2013 Feb;34(2):E6. doi: 10.3171/2012.12.FOCUS12342. PMID: 23373451
 10. Hameed NUF, Qiu T, Zhuang D, Lu J, Yu Z, Wu S, Wu B, Zhu F, Song Y, Chen H, Wu J. Transcortical insular glioma resection: clinical outcome and predictors. *J Neurosurg.* 2018 Oct 19;131(3):706-716. doi: 10.3171/2018.4.JNS18424. PMID: 30485243.
 11. Benet A, Hervey-Jumper SL, Sánchez JJ, 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. *J Neurosurg.* 2016 Feb;124(2):469-81. doi: 10.3171/2014.12.JNS142182. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26339854.
 12. Rossi M, Gay L, Conti Nibali M, Sciortino T, Ambrogi F, Leonetti A, Puglisi G, Howells H, Zito P, Villa F, Ciroi G, Riva M, Bello L. Challenging Giant Insular Gliomas With Brain Mapping: Evaluation of Neurosurgical, Neurological, Neuropsychological, and Quality of Life Results in a Large Mono-Institutional Series. *Front Oncol.* 2021 Mar 22;11:629166. doi: 10.3389/fonc.2021.629166. PMID: 33828981; PMCID: PMC8019925.
 13. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011 Oct;12(11):997-1003. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70196-6. Epub 2011 Aug 23. PMID: 21868284
 14. Di Carlo DT, Cagnazzo F, Anania Y, Duffau H, Benedetto N, Morganti R, Perrini P. Post-operative morbidity ensuing surgery for insular gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2020 Jun;43(3):987-997. doi: 10.1007/s10143-019-01113-4. Epub 2019 May 17. PMID: 31098791.
 15. Przybylowski CJ, Hervey-Jumper SL, Sanai N. Surgical strategy for insular glioma. *J Neurooncol.* 2021 Feb;151(3):491-497. doi: 10.1007/s11060-020-03499-4. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33611715; PMCID: PMC8012000.
 16. Skrap M, Mondani M, Tomasino B, Weis L, Budai R, Pauletto G, Eleopra R, Fadiga L, Ius T. Surgery of insular nonenhancing gliomas: volumetric analysis of tumoral resection, clinical outcome, and survival in a consecutive series of 66 cases. *Neurosurgery.* 2012 May;70(5):1081-93; discussion 1093-4. doi: 10.1227/NEU.0b013e31823f5be5. PMID: 22067417.
 17. Jones CL, Ward J, Critchley HD. The neuropsychological impact of insular cortex lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(6):611-618.
 18. Duffau H, Taillandier L, Gatignol P, Capelle L. The insular lobe and brain plasticity: lessons from tumor surgery. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006;108(6):543-548.
 19. Ackermann H, Riecker A. The contribution of the insula to motor aspects of speech production: a review and a hypothesis. *Brain Lang.* 2004;89(2):320-328.
 20. Craig AD. How do you feel now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(1):59-70.
 21. Williamson JW, McColl R, Mathews D. Evidence for central command activation of the human insular cortex during exercise. *J Appl Physiol.* 2003;94(5): 1726-1734.
 22. Bamiou DE, Musiek FE, Luxon LM. The insula (Island of Reil) and its role in auditory processing. *Brain Res Rev.* 2003;42(2):143-154.
 23. Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev.* 1996;22(3):229-244.
 24. Tanriover N, Rhoton AL Jr, Kawashima M, Ulm AJ, Yasuda A: Microsurgical anatomy of the insula and the Sylvian fissure. *J Neurosurg* 100:891-922, 2004.
 25. Hou Z, Huang Z, Li Z, Deng Z, Li G, Xu Y, Wang M, Sun S, Zhang Y, Qiao H, Xie J. Incidence of ischemic complications and technical nuances of arteries preservation for insular gliomas resection. *Front Surg.* 2022 Oct 14;9:956872. doi: 10.3389/fsurg.2022.956872. PMID: 36311934; PMCID: PMC9614341.
 26. Zhang JJY, Lee KS, Wang DD, Hervey-Jumper SL, Berger MS. Seizure outcome after resection of insular glioma: a systematic review, meta-analysis, and institutional experience. *J Neurosurg.* 2022 Oct 14;138(5):1242-1253. doi: 10.3171/2022.8.JNS221067. PMID: 36242570; PMCID: PMC10404476.