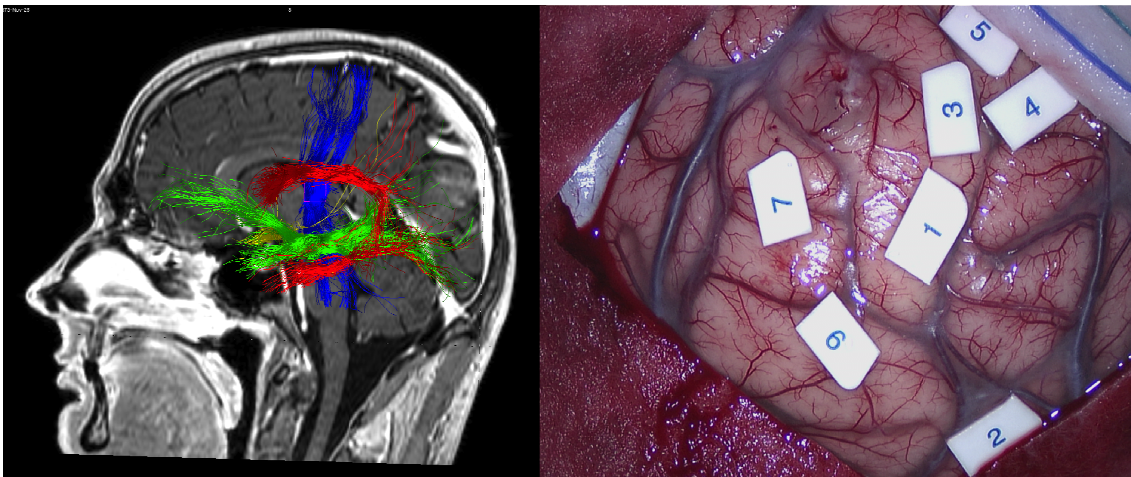


**Mapeo cerebral en el paciente despierto en las**  
**resecciones de tumoraciones cerebrales**  
**supratentoriales. Metodología, eficacia y**  
**seguridad de la técnica**

Trabajo de investigación. Máster oficial "Investigación clínica aplicada en ciencias de la salud"

Convocatoria: Junio 2013.



Autor: Cristian de Quintana Schmidt

Director: Miquel Quer i Agustí

Co-Director: Joan Molet Teixidó

## Índice

Resumen	-3-
Introducción	-4-
<i>Cirugía con el paciente despierto</i>	-5-
Material y métodos	-6-
<i>Selección de pacientes</i>	-6-
<i>Estudios de imagen preoperatorios</i>	-6-
<i>Procedimiento quirúrgico</i>	-7-
<i>VARIABLES epidemiológicas a estudio</i>	-9-
<i>VARIABLES quirúrgicas a estudio</i>	-10-
<i>VARIABLES de resultado a estudio</i>	-10-
<i>Seguimiento de los pacientes tras la cirugía</i>	-10-
Resultados	-11-
Discusión	-16-
<i>Selección de pacientes</i>	-16-
<i>Estimulación cerebral</i>	-17-
<i>Mapeo cerebral y tractografía (DTI)</i>	-19-
<i>Grado de resección</i>	-21-
<i>Complicaciones</i>	-23-
Conclusiones	-24-
Bibliografía	-25-
Anexo 1	-33-

## **Resumen**

**Introducción:** Las lesiones cerebrales que afectan o se encuentran cerca de áreas elocuentes (área motora, sensitiva, visual y del lenguaje) siguen siendo un reto a nivel neuroquirúrgico. El objetivo de la cirugía debe ser la máxima resección de la tumoración, si es posible una extirpación completa, sin crear nuevos déficits neurológicos. Una de las técnicas que se encuentran en auge para conseguir este objetivo es la cirugía cerebral con el paciente despierto.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo de las lesiones supratentoriales que afectan áreas elocuentes y se realiza cirugía cerebral con el paciente despierto para su exéresis .

**Resultados:** En el momento actual tenemos un total de 7 pacientes. 5 varones y 2 mujeres.

**Edad media:** 53,4 años. 3 Gliomas anaplásicos, 2 metástasis cerebrales, 1 glioblastoma multiforme y 1 oligodendroglioma grado II. Durante la cirugía los pacientes tuvieron un dolor de 1,8 y una ansiedad de 2,4 respecto un máximo de 10. El grado de resección medio ha sido del 98,3%. No ha habido ningún déficit neurológico permanente aunque 5 pacientes han tenido déficits transitorios. 6 pacientes (85,7%) están libres de crisis tras la cirugía. La supervivencia es del 100% aunque en dos casos ha habido progresión tumoral a partir del año de la cirugía.

**Conclusiones:** Estudio preliminar de la viabilidad de realizar un estudio sobre cirugía cerebral con el paciente despierto. Aunque los resultados sean prometedores se precisan más pacientes para poder realizar mayores conclusiones.

## **Introducción**

Los tumores cerebrales del sistema nervioso central siguen siendo un importante reto neuroquirúrgico dependiendo de su localización. Cuando se encuentran en o cerca de áreas elocuentes: área motora, del lenguaje, sensitiva, visual... las resecciones muchas veces no pueden ser completas y/o se causan déficits neurológicos añadidos que afectan a la calidad de vida de los pacientes [1,2].

Dentro de los tumores cerebrales existen dos etiologías que son las más frecuentes: las metástasis cerebrales (son los tumores cerebrales más frecuentes) y los tumores de origen glial (es el tumor primario cerebral más frecuente). Aunque la etiopatogenia es totalmente distinta la finalidad de la intervención neuroquirúrgica es la misma: conseguir la máxima resección quirúrgica sin crear nuevos déficits neurológicos [3].

El objetivo de las metástasis cerebrales es la extirpación completa y si es posible la resección de 5 milímetros del parénquima cerebral circundante para disminuir a prácticamente el 0% la probabilidad de recidiva local [4].

La importancia de la resección en los tumores de origen glial para obtener material para el diagnóstico y disminuir el efecto de masa es incuestionable con un nivel de evidencia Clase I [1]. Se ha objetivado que un mayor grado de resección tiene una influencia directa en una mayor supervivencia [5,6]. Sin embargo, esta mayor resección quirúrgica no tiene que ir acompañada de un déficit neurológico permanente ya que se si este aparece tras la cirugía tiene un efecto negativo en la supervivencia del paciente [7].

## Cirugía con el paciente despierto

La estimulación directa del córtex cerebral (mapeo cerebral) fue descrita por primera vez por Foerster [8]. La estimulación despolariza una área focal del córtex e impide que pueda realizar la función que normalmente ejerce esa área [1]. El objetivo de la estimulación es identificar las diferentes áreas funcionantes del córtex cerebral. Esta técnica se puede realizar con el paciente despierto para identificar las diferentes áreas funcionantes (área motora, lenguaje, sensitiva, visual...) y a la vez tener un control constante de que ninguna maniobra neuroquirúrgica ocasione un déficit neurológico [1,2,9]. Con esta técnica se pretende ofrecer una máxima resección quirúrgica sin crear nuevos déficits neurológicos permanentes [2].

Aunque es una técnica que se encuentra en auge a nivel de la neurooncología existen varios aspectos controvertidos que no tienen un consenso a nivel de la literatura científica:

1- Metodología: ¿que se define como área elocuente y por tanto que pacientes son candidatos a la cirugía despierto?, ¿qué tipo de estimulación se debe utilizar: monopolar vs bipolar?, ¿qué ejercicios se deben utilizar mientras el paciente está despierto? y ¿cuál debe ser el límite de resección? [1,10,11].

2- Eficacia: ¿cuál es la diferencia de grado de resección respecto a la cirugía clásica? y ¿su utilidad a nivel de la supervivencia? [2].

3- Seguridad: ¿existe más riesgo de crisis epilépticas respecto la estimulación del córtex en el paciente dormido? y ¿qué complicaciones puede producir realizar una cirugía con el paciente despierto? (confort del enfermo, complicaciones anestésicas...) [12,13].

En nuestro trabajo exponemos el comienzo de una cohorte prospectiva de pacientes con tumores cerebrales en áreas elocuentes que se ha realizado mapeo cerebral con el paciente despierto para obtener una máxima resección minimizando la creación de nuevos déficits

neurrológicos. Con esta cohorte se pretenden dilucidar las preguntas anteriormente expuestas y realizaremos una revisión bibliográfica de la temática.

## **Material y métodos**

### Selección de pacientes

Estudio prospectivo de tumoraciones cerebrales que requieran mapeo cerebral con el paciente despierto. Criterios de inclusión: Pacientes que presenten una tumoración supratentorial cerebral (metástasis cerebral o tumoración glial) en o cerca de un área elocuente y sean tributarios a tratamiento quirúrgico. Se considerarán áreas elocuentes: área motora, área sensitiva, área del lenguaje y área visual. Criterios de exclusión: Lesión que únicamente afecta el área motora derecha. El paciente rechaza o no es capaz de soportar por su patología de base una cirugía despierto. Contraindicación anestésica (Índice de masa corporal superior a 30 y/o problemas respiratorios que contraindiquen el uso de mascarilla laríngea).

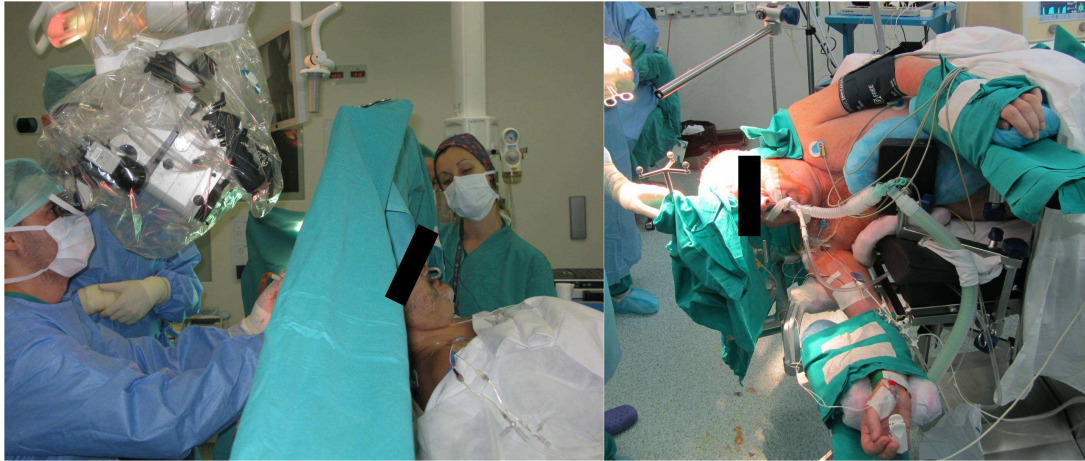
### Estudios de imagen preoperatorios

A todos los pacientes se les realizará como mínimo una tomografía axial computerizada y una resonancia magnética cerebral. Dentro de la resonancia magnética cerebral se realizará el protocolo de tumores que consta de las siguientes secuencias: T1, T2, Flair, Neuronavegador, Espectroscopia y estudio de difusión para realizar la tractografía. La tractografía se realizará en la estación de planificación StealthView de Medtronic® y se realizará la reconstrucción de los tractos nerviosos que se encuentren circundantes a la lesión cerebral y/o en la vía de abordaje cerebral. La tractografía se fusionará con la secuencia de neuronavegación para disponer de esta información en el quirófano y así agilizar el proceso de mapeo cerebral y mejorar la interpretación de los resultados.

### Procedimiento quirúrgico

En todas las cirugías se realizará la misma sistemática para una correcta interpretación y comparación de las variables. La cirugía constará de tres fases:

*Primera fase:* El paciente se dormirá con la administración de propofol, remifentanilo y se le colocará una mascarilla laríngea. Cuando el paciente se encuentre dormido se colocará el craneoestado. Las dos posiciones que usaremos son el decúbito supino semi-sentado para lesiones frontales altas y parietales y lateral estricto en lesiones frontales bajas, temporales, insulares, parietales bajas y/o occipitales. Se usan únicamente estas dos posiciones para el confort del paciente, para que el paciente puede realizar los ejercicios oportunos y para poder realizar la tercera fase si fuera preciso (Figura 1). Estando dormido el paciente se infiltrará con Lidocaína la incisión que será guiada con navegador y los puntos de sujeción del craneoestado. Una vez realizada la asepsia correspondiente se procederá al comienzo de la cirugía realizando en esta fase la incisión de la piel, tejido subcutáneo, músculo temporal y la craneotomía. Se infiltrará tanto el músculo temporal como la duramadre tras la craneotomía para evitar dolor cuando se despierte el paciente.



*Figura 1: Fotografía de las dos posiciones de quirófano que se utilizan. Decúbito supino (izquierda) y decúbito lateral (derecha) que nos permite que el paciente se encuentre cómodo, se puedan realizar diferentes ejercicios intraoperatorios y manipular la vía respiratoria.*

*Segunda fase:* Se procederá a despertar al paciente previo a la apertura de la duramadre. Esta fase es muy importante ya que si se despierta el paciente con la duramadre abierta puede haber una herniación del tejido cerebral con lesión del mismo. Una vez el paciente se encuentre despierto y estable se procederá a la apertura dural. Para el mapeo cerebral se utilizarán: 1- Sonda bipolar: con una separación de 5mm, intensidad entre 1mA y 6mA (se comenzará con 1mA y se subirá 0,5 hasta obtener respuesta), frecuencia de 60Hz y duración de 1ms. 2- Sonda monopolar con un tren de 5 impulsos, 250Hz de frecuencia, duración de 0,5 y la intensidad se calculará hasta tengamos respuesta motora positiva. Se utilizará la técnica de Ojemann nunca estimulando dos veces en la misma zona para disminuir la incidencia de crisis epilépticas y considerar una zona elocuente si tenemos respuesta positiva en tres ocasiones para evitar falsos positivos [14]. El paciente nunca será informado de cuando se está realizando la estimulación cerebral. Las respuestas que se buscarán serán: motor (contracción detectada por el paciente o el explorador y también se medirá electromiográficamente), sensitivo (disestesias, parestesias o cualquier alteración sensitiva que detecte el paciente), lenguaje (en una primera fase se detectará bloqueo del lenguaje contando números y en una



segunda a través de la denominación de objetos con Power Point (Test DO 80) se registrará cualquier alteración del lenguaje: anomia, parafasias sintácticas, parafasias fonéticas, perseveración...) y visual (fotopsias, agnosias visuales o cualquier alteración de la visión). Se utilizará la estimulación monopolar para el mapeo motor y bipolar para el resto. Durante toda la resección se pedirá al paciente que realice diferentes ejercicios dependiendo de la zona resecada para tener un control constante que no realicemos ninguna maniobra que provoque un déficit neurológico nuevo. Si en esta fase existe una crisis epiléptica se irrigará con suero helado el parénquima cerebral para detenerla.

*Tercera fase:* La última fase variará dependiendo del estado del enfermo. Si el paciente colabora y no existen complicaciones respiratorias se sedará al paciente y no precisará una nueva mascarilla laríngea. Si el paciente está adormilado, muy cansado o presenta disminución de la saturación se procederá a la colocación de una nueva mascarilla laríngea. Como se ha comentado anteriormente la recolocación de la mascarilla será posible debido que el enfermo se encontrará en decúbito supino o lateral estricto. En esta última fase se procederá a la hemostasia, cierre dural, recolocación del colgajo óseo y al cierre por planos.

#### Variables epidemiológicas a estudio

Edad (años). Sexo (hombre / mujer). Vida laboral (Trabajador activo, en paro, pensionista, incapacidad). Tipo de tumor (Metástasis, glioma grado II, glioma grado III, glioma grado IV (glioblastoma multiforme) y oligodendroglioma). Localización del tumor (Frontal, parietal, temporal, occipital e insular). Volumen tumoral expresado en cm<sup>3</sup> (El cálculo se realizará con el programa de tratado de imágenes DICOM Osirix® y la secuencia de neuronavegación). Clínica del paciente (Hipertensión intracraneal, crisis epiléptica, focalidad neurológica y/o incidental). Déficit previo a la cirugía( Si o No y tipo). Calidad de vida del paciente (Escala Karnofsky)

### Variables quirúrgicas a estudio

Características de la estimulación monopolar y bipolar. Parámetros: Duración del estímulo (Pw), frecuencia (Hz), intensidad (mA) y obtención de respuesta. Dificultad de localización de áreas elocuentes. Existe mapeo negativo? (Si o No). Tareas que realiza el paciente para las diferentes zonas estimuladas. Diferenciar diferentes zonas del lenguaje. Existen diferentes zonas dependiendo de la lengua (bilingüismo)? (Si o No). Límite de resección quirúrgica (expresado en milímetros respecto una área elocuente). Medición y correlación de los resultados de la estimulación cortico-subcortical y la tractografía (precisión de la técnica). Complicaciones intraoperatorias (crisis epiléptica). Complicaciones anestésicas. Confort del paciente (Valoración del 1 al 10 del dolor durante la cirugía y de la ansiedad durante la cirugía).

### Variables de resultado a estudio

Grado de resección (Estudio volumétrico con el TAC de planificación de radioterapia o resonancia magnética posterior a la intervención). No hemos utilizado la clasificación de resección total, subtotal y parcial debido que el análisis volumétrico expresando el % de resección es mucho más preciso. Tiempo medio de progresión tumoral (expresado en meses). Tiempo medio de malignización (Para gliomas de bajo grado) (expresado en meses). Supervivencia (expresado en meses). Complicaciones postquirúrgicas. Déficits neurológicos temporales vs permanentes ( tipo y duración).

### Seguimiento de los pacientes tras la cirugía

Los pacientes realizarán un seguimiento ambulatorio al mes de la cirugía y cada tres meses a partir de la primera visita. En este seguimiento se evaluará: Calidad de vida del paciente (Escala Karnofsky), vida laboral (Trabajador activo, en paro, pensionista, incapacidad), clínica del paciente y evolución de crisis epilépticas si las tenía previa a la cirugía (aplicación de la escala de Engel modificada).

## **Resultados**

En el momento actual tenemos un total de 7 pacientes que hemos realizado una cirugía cerebral despierto por tumoraciones cerebrales en áreas elocuentes (se ha calculado en el trabajo del doctorado entre 10-12 pacientes por año). En la *Tabla 1* se resumen sus principales características.

**Tabla 1. Variables epidemiológicas de los pacientes**

	Edad	Sexo	Vida laboral	Síntomas	Karnofsky
<b>Paciente 1</b>	66	Mujer	Jubilada	Anomia + hemiparesia derecha	90
<b>Paciente 2</b>	38	Varón	Banquero	Crisis epiléptica	90
<b>Paciente 3</b>	61	Varón	Administrativo	Hemiparesia derecha 3/5	60
<b>Paciente 4</b>	57	Varón	Director financiero	Crisis epiléptica	90
<b>Paciente 5</b>	50	Varón	Economista	Crisis epiléptica	90
<b>Paciente 6</b>	44	Mujer	Peluquera	Crisis epiléptica	90
<b>Paciente 7</b>	58	Varón	Técnico electrónico	Crisis epiléptica	90

En la *Tabla 2* se resumen la localización, tipo de tumor y los volúmenes tumorales pre y postquirúrgicos.

**Tabla 2. Características radiológicas y de resultado de los pacientes**

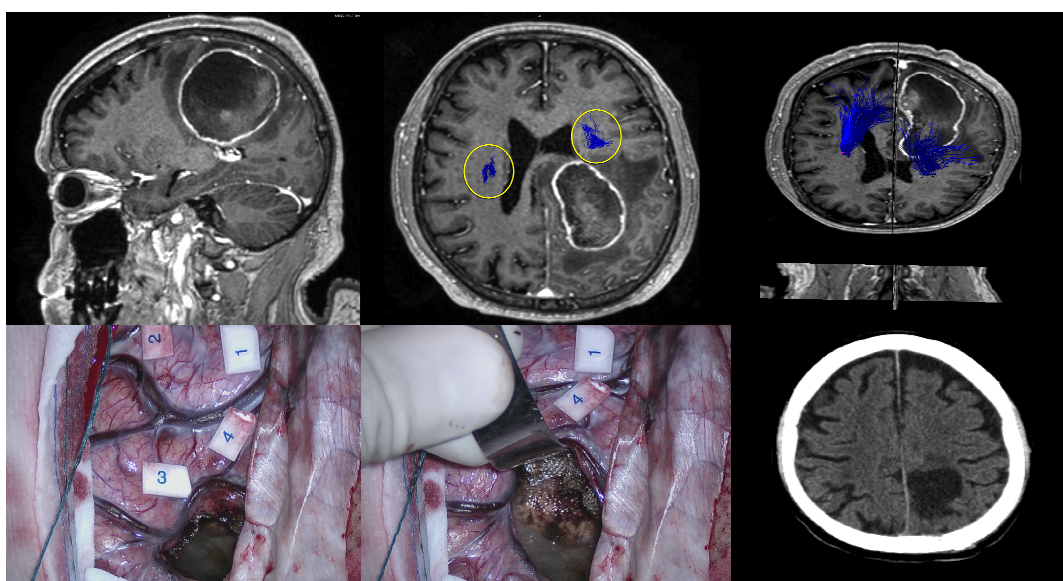
	Localización	Tipo de tumor	Volumen tumoral (en cm <sup>3</sup> )	Volumen post-operatorio (en cm <sup>3</sup> )	% de resección
<b>Paciente 1</b>	Frontal izquierdo	Metástasis pulmonar	10,140	0	100%
<b>Paciente 2</b>	Temporo-insular derecho	Glioma anaplásico	83,768	10,128	87,9%
<b>Paciente 3</b>	Parietal izquierdo	Glioblastoma multiforme	87,230	0	100%
<b>Paciente 4</b>	Insular izquierdo	Glioma anaplásico	0,562	0	100%
<b>Paciente 5</b>	Parietal derecho	Glioma anaplásico	6,715	0	100%
<b>Paciente 6</b>	Frontal izquierdo	Oligodendroglioma grado II	21,702	0	100%
<b>Paciente 7</b>	Parietal derecho	Metástasis de pulmón	2,741	0	100%
<b>Media</b>			30,408	1,446	98,3%

En todos los pacientes se ha utilizado la estimulación bipolar y monopolar (área motora).

Hemos tenido un caso de crisis epiléptica intraoperatoria (Paciente 7) que se resolvió con suero helado. El paciente posteriormente pudo seguir colaborando en la intervención sin otras complicaciones. No hemos presentado ningún caso de mapeo negativo ni de dificultad para localizar las áreas elocuentes.

La estimulación monopolar se ha utilizado para la determinación del área motora. Los límites de resección que hemos tenido respecto a la vía piramidal han sido 5mA (5 milímetros) en 4 casos, 3mA (3milímetros) en 2 casos y 1mA (1 milímetro) en un caso. No hemos presentado ningún déficit motor ni transitorio ni permanente.

En todos los pacientes la realización de la tractografía ha sido de gran utilidad para la planificación pre quirúrgica y ha tenido un alta concordancia con los resultados del mapeo cortico-subcortical (Figura 2).



*Figura 2. Paciente 3: Se objetiva en la tractografía (fibras azules) como la lesión glial con importante contenido quístico desplaza la vía piramidal hacia delante si la comparamos con el lado izquierdo. En las fotografías intraoperatorias 1-2 corresponden al área motora y 3-4 área sensitiva. En el TAC postoperatorio (abajo a la derecha) se objetiva una resección del 100% que conlleva una mejoría de su hemiparesia.*

Durante la cirugía se realizó un test numérico para valorar el grado de dolor y ansiedad siendo 1 no tener dolor ni ansiedad y 10 teniendo el máximo de dolor posible y estado de pánico. La media en los 7 pacientes fue de 1,8 (1 - 3) en el dolor y 2,4 (1 - 4) en la ansiedad. A nivel del dolor más que dolor los pacientes referían incomodidad por la postura.

Hemos presentado una complicación postoperatoria en el Paciente 4 que consistió en una hemorragia a nivel del lecho quirúrgico. Clínicamente se manifestó con empeoramiento en la articulación de las palabras. No requirió intervención quirúrgica y el paciente mejoró hasta su estado basal a los 6 meses de la cirugía. En la *Tabla 3* se resumen los déficits neurológicos transitorios de los pacientes y su duración. No hemos tenido ningún caso de déficit neurológico permanente.

**Tabla 3. Déficit neurológicos transitorios de los pacientes**

	Síntoma	Duración
<b>Paciente 1</b>	Hipoestesia en el segundo y tercer dedo.	4 meses
<b>Paciente 2</b>	Metamorfopsias.	5 días
<b>Paciente 3</b>	Mejoría de la hemiparesia a 4+/5.	Inmediatamente
<b>Paciente 4</b>	Alteración en la articulación de la palabra (Hematoma en el lecho quirúrgico)	6 meses
<b>Paciente 5</b>	Ninguno	-
<b>Paciente 6</b>	Bradipsiquia y dificultad al cálculo	3 meses
<b>Paciente 7</b>	Hipoestesia del tercer al quinto dedo.	1 mes

Todos los pacientes están vivos en el momento de realización de este trabajo. En dos pacientes (28,5%) ha existido recidiva tumoral radiológica durante el seguimiento: Paciente 3, glioblastoma multiforme recidivado al año de la cirugía en tratamiento con quimioterapia paliativa. Paciente 4, astrocitoma anaplásico recidivado a los 13 meses en tratamiento de segunda línea de quimioterapia.

En la *Tabla 4* se resumen el seguimiento que se ha realizado a cada paciente dentro del primer año. El Paciente 6 y 7 aún no han llegado al año de seguimiento.

**Tabla 4. Seguimiento de los pacientes durante un año**

		1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
<b>Paciente 1</b>	Karnofsky Vida laboral Clínica Escala de Engel	90 Jubilada Hipoestesia Engel IA	90 Jubilada Hipoestesia Engel IA	100 Jubilada Asintomático Engel IA	100 Jubilada Asintomático Engel IA	100 Jubilada Asintomático Engel IA
<b>Paciente 2</b>	Karnofsky Vida laboral Clínica Escala de Engel	90 Baja laboral Asintomático Engel IA	90 Baja laboral Asintomático Engel IA	90 Baja laboral Asintomático Engel IA	100 Baja laboral Asintomático Engel IA	100 Incorporación Asintomático Engel IA
<b>Paciente 3</b>	Karnofsky Vida laboral Clínica Escala de Engel	90 Jubilación Hemiparesia 4+/5 Engel IA	90 Jubilación Hemiparesia 4+/5 Engel IA	90 Jubilación Hemiparesia 4+/5 Engel IA	90 Jubilación Hemiparesia 4+/5 Engel IA	70 (progresión) Jubilación Hemiparesia 3/5 Engel IA
<b>Paciente 4</b>	Karnofsky Vida laboral Clínica Escala de Engel	80 Baja laboral Alteración lenguaje Engel IA	80 Baja laboral Alteración lenguaje Engel IA	80 Baja laboral Alteración lenguaje Engel IA	80 Baja laboral Asintomático Engel IA	80 Baja laboral Asintomático Engel IA
<b>Paciente 5</b>	Karnofsky Vida laboral Clínica Escala de Engel	90 Baja laboral Asintomático Engel IA	90 Baja laboral Asintomático Engel IA	90 Baja laboral Asintomático Engel IA	100 Incorporación Asintomático Engel IA	100 Incorporación Asintomático Engel IA
<b>Paciente 6</b>	Karnofsky Vida laboral Clínica Escala de Engel	70 Baja laboral Bradipsiquia Engel IIB	80 Baja laboral Bradipsiquia Engel IIB	90 Baja laboral Bradipsiquia Engel IIB	90 Baja laboral Bradipsiquia Engel IIB	
<b>Paciente 7</b>	Karnofsky Vida laboral Clínica Escala de Engel	90 Baja laboral Hipoestesia Engel IA	90 Baja laboral Asintomático Engel IA	90 Baja laboral Asintomático Engel IA		

## **Discusión**

### **Selección de pacientes**

No existe un consenso en la literatura de que se define como área elocuente ni que pacientes son candidatos a cirugía cerebral despierto [1,11,15,16]. Clásicamente se han definido como áreas elocuentes las áreas motora, sensitiva, del lenguaje y visual aunque hay autores que estipulan que cualquier área que pueda dejar cualquier tipo de secuela neurológica se tiene que estipular como elocuente (memoria, personalidad...) [11,17,18]. Tal como no existe consenso en las áreas elocuentes consecuentemente tampoco lo hay en que pacientes se tienen que realizar la cirugía despiertos [11]. A nivel general se estipula que las lesiones con afectación motora pura (sobretudo hemisférica derecha) se pueden monitorizar neurofisiológicamente con el paciente dormido y las lesiones que afecten a las otras áreas elocuentes clásicas serían candidatos a cirugía cerebral despierta. Sin embargo existen autores que ponen en duda esta afirmación ya que consideran que la función motora no es únicamente una contracción (es lo que se monitoriza con el paciente dormido) sino que es una función mucho más compleja que integra: la intención de actuar (área motora suplementaria), un control de lo que se quiere realizar (coordinación de las áreas somatosensoriales, visuales y vestibulares) y el movimiento (vía piramidal) [11,19]. Existen también artículos que comparan la estimulación motora con el paciente dormido y despierto y obtienen menos mapeo negativo, necesitan menos intensidad de estímulo y presentan menos crisis epilépticas si el paciente se encuentra despierto [12].

En nuestra opinión, se deben dominar tanto las técnicas de cirugía cerebral compleja neurooncológica con el paciente dormido como despierto para realizar un tratamiento individualizado en cada caso y adaptarnos a las características clínico-radiológicas de cada paciente.



## Estimulación cerebral

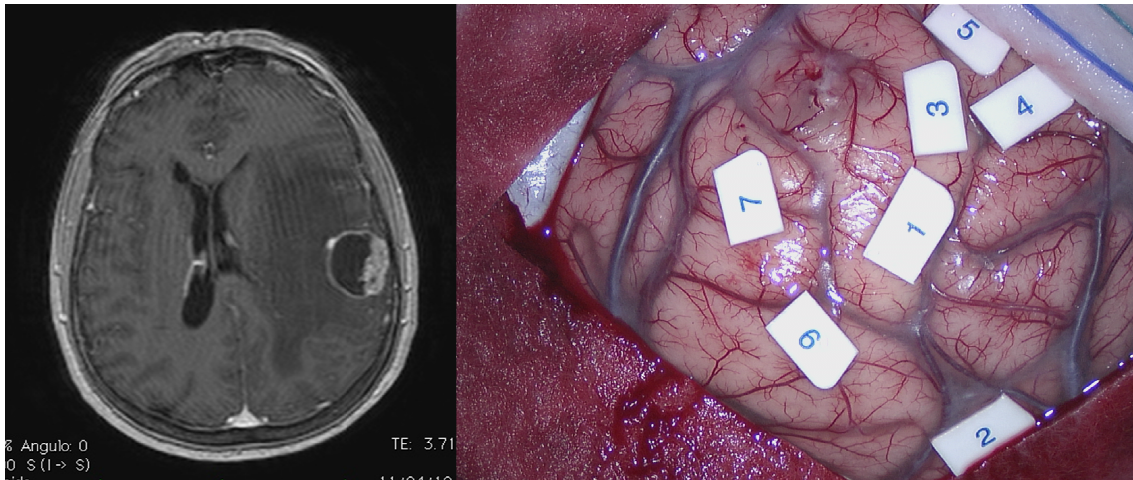
La estimulación directa cortical ha sido empleada en neurocirugía desde 1930, en primer lugar por Foerster y después por Penfield [8,20-22]. La estimulación cerebral subcortical fue descrita por Berger en el año 1990 [23]. Desde entonces ha existido una importante evolución sobretodo con la introducción del neurofisiólogo dentro del quirófano. De la misma manera que en el apartado anterior, no existe un consenso en la literatura de la clase de estimulación que se debe utilizar en las diferentes áreas funcionales cerebrales. Estas diferencias se basan en las diferentes metodologías que aplican los diferentes artículos siendo uno de los puntos más importantes que hay centros que no disponen de un neurofisiólogo en quirófano por lo que no pueden realizar estimulación monopolar [2]. Si subdividimos la estimulación eléctrica cerebral dependiendo del área a estudiar:

1- Área motora: existe evidencia que la estimulación monopolar cortical activa de forma más específica el córtex motor primario [24]. A nivel subcortical la estimulación monopolar catodal es más efectiva que la estimulación bipolar catodal [25]. A parte de la efectividad la estimulación monopolar nos permite calcular a cuanto nos encontramos de la vía piramidal con la relación de que 1mA equivale a 1 milímetro. Se aconseja la recogida de la respuesta motora con electromiografía que es más precisa que la recogida por la exploración neurológica y permite detectar más precozmente la presencia de crisis epilépticas [10,26]. Existe controversia en los milímetros de seguridad que se deben dejar hasta la vía piramidal. Algunos autores abogan por 10 y otros publican que hasta 3 milímetros es seguro (Figura 3) [1,27].

2- Área del lenguaje: El *gold standard* para monitorizar esta área es con el paciente despierto [2]. Cirugías del área insular izquierda con el paciente dormido presenten una alteración del lenguaje permanente entre el 5-13% de los casos según diferentes series en contrapartida a si se realiza despierto que es menos del 2% [2,28-32]. En la estimulación de las áreas cortico-subcorticales del lenguaje se utiliza la sonda bipolar con separación de 5 milímetros, frecuencia

de 60 Hz, duración de 1mseg y una amplitud entre 1.5 - 8 mA [1,2]. A nivel cortical se estimulan diferentes zonas para delimitar las áreas de expresión (Figura 3) (bloqueo del lenguaje y parafasias) y comprensión del lenguaje (anomia y parafasias) [1,2]. A nivel subcortical existen diferentes fascículos de vital importancia para la preservación del lenguaje, dos de los más importantes son el fascículo arcuato y el fascículo fronto-occipital inferior [1,2,33,34]. A la estimulación el fascículo arcuato provoca parafasias fonémicas, el fascículo fronto-occipital inferior parafasias semánticas, la parte lateral del núcleo lentiforme alteraciones de la articulación (límite profundo de nuestras resecciones ya que es el inicio de los ganglios de la base) y el núcleo caudado perseveraciones [2,34,35]. Las pruebas más estandarizadas para la localización de estas áreas son contar números para detectar bloqueo del lenguaje y la denominación de objetos (Test DO 80) para detectar el resto de alteraciones del lenguaje [1,2]. Desde su introducción por Haglund et al. la mayoría de autores aconsejan la regla de "a un centímetro" como límite de resección respecto a un área elocuente del lenguaje [1,36,37].

3- Área sensitiva: para obtener una correcta evaluación de esta área es imprescindible realizar la cirugía con el paciente despierto (Figura 3). Cuando se comparan resecciones de gliomas en la región parietal con el paciente dormido o despierto en un estudio se documentaron 4 casos de déficits permanentes en cirugías parietales con el paciente dormido de un total de 28 pacientes (14%) [38]. Sobre todo se produjeron heminegligencias o extinción sensitiva [38]. En cambio no se han reportado déficits permanentes en pacientes que se ha realizado la cirugía con el paciente despierto en dicha zona [39,40]. Para la estimulación de esta área tanto a nivel cortical como subcortical se utiliza estimulación bipolar con separación de 5 milímetros, frecuencia de 60 Hz, duración de 1 mseg y una amplitud entre 1 - 8 mA.



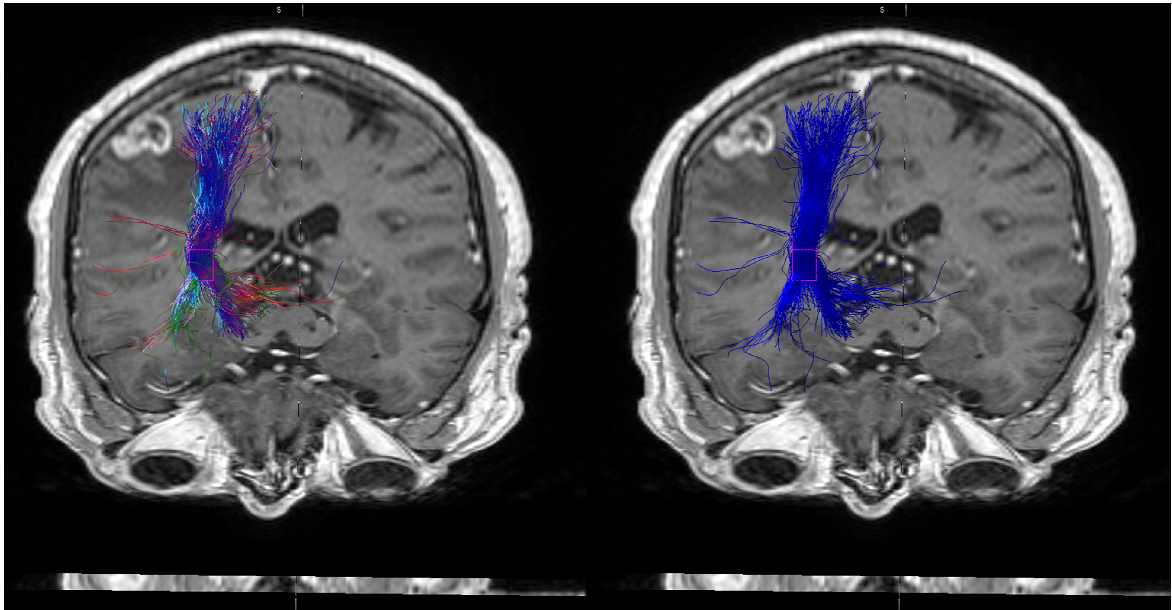
*Figura 3: Paciente 1: Lesión a nivel frontal posterior izquierda que causaba clínica de alteración motora y del lenguaje. Se realizó mapeo cerebral obteniendo: 1-2-3 estimulación monopolar positiva de área motora, 4-5 bloqueo del lenguaje con estimulación bipolar (área de Broca) y 6-7 hipoestesias con estimulación bipolar correspondientes a la área sensitiva. A nivel motor tras la resección nos quedamos a 5mA (5 milímetros) de la vía piramidal.*

4- Área visual: para la estimulación del cortex visual y la vía visual subcortical se utiliza la estimulación bipolar con los parámetros descritos en el párrafo anterior. La estimulación de estas zonas provoca alteraciones visuales transitorias como la percepción de sombras, cuadrantanopsias y /o ilusiones visuales [11,41-43]. Recientemente se ha publicado que la estimulación de las vías visuales con el paciente despierto es una técnica reproducible y efectiva para evitar déficits visuales permanentes [43].

#### Mapeo cerebral y tractografía (DTI)

La tractografía (DTI) se base en el concepto que la difusión del agua en un medio con barreras no es uniforme (anisotropía). En la sustancia blanca las vainas de mielina de los axones hacen de barrera y el agua difunde paralelamente al sentido de la orientación de las fibras. Las secuencias de resonancia magnética con difusión conjunto un procesa matemático otorga un color a las fibras dependiendo de la dirección de las mismas: eje X (rojo), eje Y (verde) y eje Z

(azul). Esto nos permite obtener una representación tridimensional de la arquitectura subcortical cerebral (Figura 4).



*Figura 4: Paciente 7: Se puede objetivar a la izquierda el tracto piramidal con la codificación de colores según el eje (X: rojo, Y: verde y Z: azul). Para la planificación operatoria normalmente se asigna un color a todo el tracto como se puede ver en la imagen de la derecha. Con el DTI obtenemos una representación tridimensional de la anatomía subcortical y podemos ver por ejemplo en este caso que la lesión se encuentra a nivel del gyrus post-central y la vía piramidal se encuentra por delante y no presenta ningún efecto de masa.*

Existe un consenso entre expertos que la gran mayoría de lesiones que provocan déficits neurológicos permanentes en la cirugía cerebral es por lesiones a nivel subcorticales y en menor frecuencia a nivel cortical [1,2,44]. Únicamente tenemos dos técnicas que nos permiten realizar el estudio de las vías subcorticales que son el DTI para la anatomía subcortical y el mapeo cerebral subcortical para valorar las funciones subcorticales [45-47]. La ventaja que obtenemos con el DTI es que es una herramienta de planificación prequirúrgica no invasiva que podemos fusionar con el neuronavegador para su utilización en la cirugía [46,48-50]. Debido a esta planificación podemos ahorrar tiempo en el mapeo cerebral ya que hemos

objetivado donde se pueden encontrar las áreas elocuentes y al tener que estimular menos zonas reducimos el riesgo de crisis epiléptica [49]. La reducción del tiempo quirúrgico es extremadamente importante en la cirugía cerebral con el paciente despierto ya que la colaboración del mismo desciende a medida que transcurre la cirugía debido al cansancio [49].

Un aspecto que siempre hay que tener en cuenta en la tractografía es que el edema, la infiltración y/o la lesión tumoral afecta a la anisotropía de los tractos y que no podamos ver fibras no significa que no estén presentes [49,51,52]. De igual manera la visualización de una fibra no quiere decir que sea funcional ni elocuente [47,49]. Estos son los principales motivos por el que sus resultados se tienen que apoyar con las técnicas de estimulación subcortical para no obtener falsos positivos ni negativos [46,49].

En nuestra casuística hemos encontrado el DTI de gran utilidad para la planificación prequirúrgica y nos ha ahorrado tiempo a nivel del mapeo cerebral.

#### Grado de resección

En las tumoraciones cerebrales, tanto si hablamos de gliomas cerebrales o metástasis cerebrales, la intervención quirúrgica es el tratamiento de elección [3-6]. La intervención quirúrgica de las lesiones cerebrales es el tratamiento de elección ya que nos permite: una confirmación anatomopatológica, disminución del efecto de masa de manera inmediata con resolución de los síntomas de hipertensión intracraneal, tratamiento en sí de la lesión con extirpación de la misma, reducción de áreas pobremente oxigenadas, vascularizadas y realizar una citoreducción (sobre todo en gliomas) para beneficiar el tratamiento coadyuvante si fuera preciso [53-57].

El grado de resección tiene un importante impacto sobre la supervivencia [1,5,6,10]. En los gliomas de alto grado clásicamente se estimaba que se debía resear más de un 98% del tumor para tener un efecto sobre la supervivencia [58-63] pero recientemente se ha publicado que

una resección mayor o igual al 78% tiene un beneficio en cuanto la supervivencia [5]. En los gliomas de bajo grado se ha establecido que resecciones mayores al 80-90% es un importante factor de supervivencia [1,6,64-67] y resecciones del 100% puede suponer la curación de la enfermedad [2,44]. En el grupo de las metástasis resecciones completas con un margen de 5 milímetros de la periferia bajan la probabilidad de recidiva y el factor de limitante de la supervivencia pasa a ser su enfermedad oncológica de base [4,68-70]. Estos grados de resección no tiene que ir acompañados de nuevos déficits neurológicos ya que estos afectan a la supervivencia, calidad de vida de los pacientes y pueden limitar el tratamiento coadyuvante que se puede realizar [7].

La resección de las lesiones cerebrales a parte de mejorar la supervivencia también mejoran el control de las crisis epilépticas [2,44,56,71]. En nuestro estudio encontramos el mismo resultado teniendo a 6 pacientes (85,7%) completamente libres de crisis y un paciente (14,3%) con crisis poco frecuentes tras la cirugía.

La neurofisiología intraoperatoria nos permite realizar resecciones quirúrgicas más agresivas sin crear nuevos déficits neurológicos [1,2,10,12,14,44,72-75] . En este apartado la cirugía cerebral con el paciente despierto nos permite una monitorización continua de cualquier área funcional cerebral y la posibilidad de estimulación cortical y subcortical para alcanzar los límites de la mayor resección posible sin la creación de secuelas neurológicas permanentes [1,2]. En nuestro resultados tenemos un porcentaje de resección muy alto del 98,3% con 6 resecciones completas. El Paciente 2 que no se pudo realizar una resección completa se trataba de una lesión muy extensa (83,768 cm<sup>3</sup>) que afectaba a la vía visual y se dejó dicha parte para no causar un déficit sobreañadido. En el momento actual todos los paciente sobreviven y dos pacientes (28,5%) presentan recidiva tumoral.

## Complicaciones

Una de las partes más importantes en la cirugía con el paciente despierto es la selección de los pacientes. Es imprescindible la información y un equipo multidisciplinar para hacer sentir cómodo al paciente y poder realizar la intervención con la máxima colaboración. Existen muy pocos artículos que hablen de la ansiedad y el dolor durante las intervenciones con el paciente despierto [2,12]. En el estudio que hemos realizado podemos objetivar que el dolor (media 1,8 sobre 10) y la ansiedad (media 2,4 sobre 10) es baja durante la cirugía si existe una buena preparación del paciente.

La complicación intraoperatoria más frecuente con el paciente despierto es la crisis epiléptica [10,76]. La gran mayoría se resuelven con sueroterapia fría aplicada al parénquima cerebral y si no resulta efectiva la administración de benzodiazepinas [10,77,78]. Existen varios estudios que concluyen que la cirugía con el paciente dormido con estimulación cerebral presenta más riesgo de crisis epiléptica que con el paciente despierto [12]. Este es otro factor por el que algunos autores abogan a realizar este tipo de cirugías con el paciente despierto.

Otras complicaciones intraoperatorias pueden ser la no colaboración del enfermo que debe ser evitada con una correcta selección de los pacientes y complicaciones con la vía respiratoria que deben ser minimizadas con una evaluación anestésica prequirúrgica y con la estandarización de la posición del paciente para obtener un buen acceso a la vía aérea.

Los déficits neurológicos transitorios son mucho más frecuentes en este tipo de cirugías debido que las resecciones terminan en las cercanías de áreas funcionales [1,2,79]. Estos déficits se suelen recuperar a lo largo de semanas o dentro de los 3-6 primeros meses [1].

Nosotros hemos presentado déficits transitorios en 5 paciente (71,4%) que se han ido recuperando paulatinamente. El Paciente 4 la recuperación fue más lenta debido a que el déficit fue consecuencia de una hemorragia. El Paciente 3 presentó una mejoría inmediata de la clínica debido al efecto de masa que presentaba la lesión sobre la vía piramidal (Figura 2).

En estudios a largo plazo, tras los déficits neurológicos transitorios los pacientes no únicamente recuperan su situación basal sino hasta un 25% de los casos mejoran respecto a la situación prequirúrgica [1,2]. Esto puede ser debido a la mejoría del efecto de masa tras la exéresis tumoral, resolución o reducción del número de crisis epilépticas y a la rehabilitación que se realiza tras la cirugía favoreciendo la plasticidad neuronal [2,56,80].

### **Conclusiones**

Estudio preliminar donde se muestra la viabilidad de realizar un estudio prospectivo sobre cirugía cerebral con el paciente despierto.

Los resultados iniciales muestran resecciones muy extensas sin nuevos déficits neurológicos permanentes, una tolerancia alta de los pacientes durante el procedimiento, la utilidad de realizar la tractografía como estudio preoperatorio, mejoría a nivel de la sintomatología epiléptica y un porcentaje de complicaciones bajo. Sin embargo, se precisan un mayor número de pacientes para apoyar estos resultados.



## **Bibliografia**

- 1- Sanai N, Berger MS. Recent surgical management of gliomas. *Adv Exp Med Biol.* 2012;746:12-25.
- 2- Duffau H, Moritz-Gasser S, Gatignol P. Functional outcome after language mapping for insular World Health Organization Grade II gliomas in the dominant hemisphere: experience with 24 patients. *Neurosurg Focus.* 2009 Aug;27(2):E7.
- 3- Olson JJ, Fadul CE, Brat DJ, Mukundan S, Ryken TC. Management of newly diagnosed glioblastoma: guidelines development, value and application. *J Neurooncol.* 2009 May;93(1):1-23. Epub 2009 May 9.
- 4- Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH, Yang HS, Lee JS, et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg.* 2009 Apr;110(4):730-6.
- 5- Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011 Jul;115(1):3-8. Epub 2011 Mar 18.
- 6- McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, Weingart JD, Than K, Burger PC et al.: Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery.* 2008 Oct;63(4):700-7.
- 7-McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL, Than KD, Weingart JD, Quinones-Hinojosa A. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* 2009 Sep;65(3):463-9.
- 8- Foerster O. The cerebral cortex of man. *Lancet.* 1931;2:309-312.
- 9- De Benedictis A, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake mapping optimizes the extent of resection for low-grade gliomas in eloquent areas. *Neurosurgery.* 2010 Jun;66(6):1074-84.
- 10- Szelényi A, Bello L, Duffau H, Fava E, Feigl GC, Galanda M et al.: Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice. *Neurosurg Focus.* 2010 Feb;28(2):E7.
- 11- Duffau H. Awake surgery for nonlanguage mapping. *Neurosurgery.* 2010 Mar;66(3):523-8.
- 12-Vitaz TW, Marx W, Victor JD, Gutin PH. Comparison of conscious sedation and general anesthesia for motor mapping and resection of tumors located near motor cortex. *Neurosurg Focus.* 2003 Jul 15;15(1):E8.

- 13- Deras P, Moulinié G, Maldonado IL, Moritz-Gasser S, Duffau H, Bertram L. Intermittent general anesthesia with controlled ventilation for asleep-awake-asleep brain surgery: a prospective series of 140 gliomas in eloquent areas. *Neurosurgery*. 2012 Oct;71(4):764-72.
- 14- Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg*. 1989 Sep;71(3):316-26.
- 15- Pereira LC, Oliveira KM, L'Abbate GL, Sugai R, Ferreira JA, da Motta LA. Outcome of fully awake craniotomy for lesions near the eloquent cortex: analysis of a prospective surgical series of 79 supratentorial primary brain tumors with long follow-up. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009 Oct;151(10):1215-30.
- 16- Gupta DK, Chandra PS, Ojha BK, Sharma BS, Mahapatra AK, Mehta VS. Awake craniotomy versus surgery under general anesthesia for resection of intrinsic lesions of eloquent cortex--a prospective randomised study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007 May;109(4):335-43.
- 17- Reijneveld JC, Sitskoorn MM, Klein M, Nuyen J, Taphoorn MJ. Cognitive status and quality of life in patients with suspected versus proven low-grade gliomas. *Neurology*. 2001 Mar 13;56(5):618-23.
- 18- Teixidor P, Gatignol P, Leroy M, Masuet-Aumatell C, Capelle L, Duffau H. Assessment of verbal working memory before and after surgery for low-grade glioma. *J Neurooncol*. 2007 Feb;81(3):305-13.
- 19- Gabarrós A, Martino J, Juncadella M, Plans G, Pujol R, Deus J, Godino O, Torres A, Aparicio A, Conesa G, Acebes JJ. Intraoperative identification of the supplementary motor area in neurooncological surgery. *Neurocirugia (Astur)*. 2011 Apr;22(2):123-32.
- 20- Penfield W, Bolchey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937; 60:389-443.
- 21-Penfield W, Erickson TC. *Epilepsy and cerebral localization. A study of the mechanism, treatment and prevention of epileptic seizures*. Springfield: Charles C. Thomas, 1941.
- 22-Penfield W, Rasmussen T. *Secondary sensory and motor representation*. New York: Macmillan, 1950.
- 23- Berger MS, Ojemann GA, Lettich E. Neurophysiological monitoring during astrocytoma surgery. *Neurosurg Clin N Am*. 1990 Jan;1(1):65-80.

- 24- Kombos T, Suess O, Kern BC, Funk T, Hoell T, Kopetsch O, Brock M. Comparison between monopolar and bipolar electrical stimulation of the motor cortex. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(12):1295-301.
- 25- Szelényi A, Senft C, Jordan M, Forster MT, Franz K, Seifert V, Vatter H. Intra-operative subcortical electrical stimulation: a comparison of two methods. *Clin Neurophysiol*. 2011 Jul;122(7):1470-5.
- 26- Yingling CD, Ojemann S, Dodson B, Harrington MJ, Berger MS. Identification of motor pathways during tumor surgery facilitated by multichannel electromyographic recording. *J Neurosurg*. 1999 Dec;91(6):922-7.
- 27- Seidel K, Beck J, Stieglitz L, Schucht P, Raabe A. Low-threshold monopolar motor mapping for resection of primary motor cortex tumors. *Neurosurgery*. 2012 Sep;71(1 Suppl Operative):104-14.
- 28- Moshel YA, Marcus JD, Parker EC, Kelly PJ. Resection of insular gliomas: the importance of lenticulostriate artery position. *J Neurosurg*. 2008 Nov;109(5):825-34.
- 29- Neuloh G, Pechstein U, Schramm J. Motor tract monitoring during insular glioma surgery. *J Neurosurg*. 2007 Apr;106(4):582-92.
- 30- Simon M, Neuloh G, von Lehe M, Meyer B, Schramm J. Insular gliomas: the case for surgical management. *J Neurosurg*. 2009 Apr;110(4):685-95.
- 31- Vanaclocha V, Sáiz-Sapena N, García-Casasola C. Surgical treatment of insular gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139(12):1126-34.
- 32- Zentner J, Meyer B, Stangl A, Schramm J. Intrinsic tumors of the insula: a prospective surgical study of 30 patients. *J Neurosurg*. 1996 Aug;85(2):263-71.
- 33- Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Taillandier L, Lopes M, Mitchell MC, Roche S, Muller JC, Bitar A, Sichez JP, van Effenterre R. Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. *J Neurosurg*. 2003 Apr;98(4):764-78.
- 34- Duffau H, Capelle L, Sichez N, Denvil D, Lopes M, Sichez JP, Bitar A, Fohanno D. Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomo-functional study. *Brain*. 2002 Jan;125(Pt 1):199-214.

- 35- Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L. New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain*. 2005 Apr;128(Pt 4):797-810.
- 36- Haglund MM, Berger MS, Shamseldin M, Lettich E, Ojemann GA. Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. *Neurosurgery*. 1994 Apr;34(4):567-76.
- 37- Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001 Aug;95(2):190-8.
- 38- Russell SM, Elliott R, Forshaw D, Kelly PJ, Golfinos JG. Resection of parietal lobe gliomas: incidence and evolution of neurological deficits in 28 consecutive patients correlated to the location and morphological characteristics of the tumor. *J Neurosurg*. 2005 Dec;103(6):1010-7.
- 39- Duffau H, Capelle L. Functional recuperation after resection of gliomas infiltrating primary somatosensory fields. Study of perioperative electric stimulation. *Neurochirurgie*. 2001 Dec;47(6):534-41.
- 40- Bartolomeo P, Thiebaut de Schotten M, Duffau H. Mapping of visuospatial functions during brain surgery: a new tool to prevent unilateral spatial neglect. *Neurosurgery*. 2007 Dec;61(6):E1340.
- 41- Duffau H, Velut S, Mitchell MC, Gatignol P, Capelle L. Intra-operative mapping of the subcortical visual pathways using direct electrical stimulations. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004 Mar;146(3):265-9.
- 42- Duffau H. Intraoperative monitoring of visual function. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011 Oct;153(10):1929-30.
- 43- Gras-Combe G, Moritz-Gasser S, Herbet G, Duffau H. Intraoperative subcortical electrical mapping of optic radiations in awake surgery for glioma involving visual pathways. *J Neurosurg*. 2012 Sep;117(3):466-73.
- 44- Duffau H. A personal consecutive series of surgically treated 51 cases of insular WHO Grade II glioma: advances and limitations. *J Neurosurg*. 2009 Apr;110(4):696-708.
- 45- Ohue S, Kohno S, Inoue A, Yamashita D, Harada H, Kumon Y, Kikuchi K, Miki H, Ohnishi T. Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging-based tractography for surgery of

- gliomas near the pyramidal tract: a significant correlation between subcortical electrical stimulation and postoperative tractography. *Neurosurgery*. 2012 Feb;70(2):283-93.
- 46- Fernandez-Miranda JC, Pathak S, Engh J, Jarbo K, Verstynen T, Yeh FC, Wang Y, Mintz A, Boada F, Schneider W, Friedlander R. High-definition fiber tractography of the human brain: neuroanatomical validation and neurosurgical applications. *Neurosurgery*. 2012 Aug;71(2):430-53.
- 47- Castellano A, Bello L, Michelozzi C, Gallucci M, Fava E, Iadanza A, Riva M, Casaceli G, Falini A. Role of diffusion tensor magnetic resonance tractography in predicting the extent of resection in glioma surgery. *Neuro Oncol*. 2012 Feb;14(2):192-202.
- 48- Wu W, Rigolo L, O'Donnell LJ, Norton I, Shriver S, Golby AJ. Visual pathway study using in vivo diffusion tensor imaging tractography to complement classic anatomy. *Neurosurgery*. 2012 Mar;70(1 Suppl Operative):145-56.
- 49- Bello L, Castellano A, Fava E, Casaceli G, Riva M, Scotti G, Gaini SM, Falini A. Intraoperative use of diffusion tensor imaging fiber tractography and subcortical mapping for resection of gliomas: technical considerations. *Neurosurg Focus*. 2010 Feb;28(2):E6.
- 50- Zolal A, Hejčl A, Vachata P, Bartoš R, Humhej I, Malucelli A, Nováková M, Hrach K, Derner M, Sameš M. The use of diffusion tensor images of the corticospinal tract in intrinsic brain tumor surgery: a comparison with direct subcortical stimulation. *Neurosurgery*. 2012 Aug;71(2):331-40.
- 51- Gil-Robles S, Carvallo A, Jimenez Mdel M, Gomez Caicoya A, Martinez R, Ruiz-Ocaña C, Duffau H. Double dissociation between visual recognition and picture naming: a study of the visual language connectivity using tractography and brain stimulation. *Neurosurgery*. 2013 Apr;72(4):678-86.
- 52- Henning Stieglitz L, Seidel K, Wiest R, Beck J, Raabe A. Localization of primary language areas by arcuate fascicle fiber tracking. *Neurosurgery*. 2012 Jan;70(1):56-64.
- 53- Koritzinsky M, Seigneuric R, Magagnin MG, van den Beucken T, Lambin P, Wouters BG. The hypoxic proteome is influenced by gene-specific changes in mRNA translation. *Radiother Oncol*. 2005 Aug;76(2):177-86.
- 54- Lal A, Peters H, St Croix B, Haroon ZA, Dewhirst MW, Strausberg RL, et al. Transcriptional response to hypoxia in human tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Sep 5;93(17):1337-43.

- 55- Tsitlakidis A, Foroglou N, Venetis CA, Patsalas I, Hatzisotiriou A, Selviaridis P. Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2010 May;112(5):1020-32.
- 56- Duffau H. Surgery of low-grade gliomas: towards a 'functional neurooncology'. *Curr Opin Oncol.* 2009 Nov;21(6):543-9.
- 57- Stummer W, Kamp MA. The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol.* 2009 Dec;22(6):645-9.
- 58- Barbagallo GM, Jenkinson MD, Brodbelt AR. 'Recurrent' glioblastoma multiforme, when should we reoperate? *Br J Neurosurg.* 2008 Jun;22(3):452-5.
- 59- Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001 Aug;95(2):190-8.
- 60- Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006 May;7(5):392-401.
- 61- Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery.* 2008 Apr;62(4):753-64.
- 62- Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* 2008 Mar;62(3):564-76.
- 63- Stummer W, Kamp MA. The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol.* 2009 Dec;22(6):645-9.
- 64- Shibamoto Y, Kitakabu Y, Takahashi M, Yamashita J, Oda Y, Kikuchi H, Abe M. Supratentorial low-grade astrocytoma. Correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables. *Cancer.* 1993 Jul 1;72(1):190-5.
- 65- van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM, van Putten W, Vecht C. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998 May;64(5):581-7.

- 66- Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello-Iacono D, Talos F, Jolesz FA, Black PM. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer*. 2005 Mar 15;103(6):1227-33.
- 67- Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, Tihan T, Vandenberg S, McDermott MW, Berger MS. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1338-45.
- 68- Sills AK. Current treatment approaches to surgery for brain metastases. *Neurosurgery*. 2005 Nov;57(5 Suppl):S24-32.
- 69- Mut M. Surgical treatment of brain metastasis: a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Jan;114(1):1-8.
- 70- Kamp MA, Dibué M, Niemann L, Reichelt DC, Felsberg J, Steiger HJ, Szelényi A, Rapp M, Sabel M. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Nov;154(11):1981-6.
- 71- Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, Berger MS. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2008 Feb;108(2):227-35.
- 72- Sanai N, Polley MY, Berger MS. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *J Neurosurg*. 2010 Jan;112(1):1-9.
- 73- Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med*. 2008 Jan 3;358(1):18-27.
- 74- Signorelli F, Ruggeri F, Iofrida G, Isnard J, Chirchiglia D, Lavano A, Volpentesta G, Signorelli CD, Guyotat J. Indications and limits of intraoperative cortico-subcortical mapping in brain tumor surgery: an analysis of 101 consecutive cases. *J Neurosurg Sci*. 2007 Sep;51(3):113-27.
- 75- Walker JA, Quiñones-Hinojosa A, Berger MS. Intraoperative speech mapping in 17 bilingual patients undergoing resection of a mass lesion. *Neurosurgery*. 2004 Jan;54(1):113-7.
- 76- Kim SS, McCutcheon IE, Suki D, Weinberg JS, Sawaya R, Lang FF, Ferson D, Heimberger AB, DeMonte F, Prabhu SS. Awake craniotomy for brain tumors near eloquent cortex: correlation of intraoperative cortical mapping with neurological outcomes in 309 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2009 May;64(5):836-45.

77- Sartorius CJ, Berger MS. Rapid termination of intraoperative stimulation-evoked seizures with application of cold Ringer's lactate to the cortex. Technical note. J Neurosurg. 1998 Feb;88(2):349-51.

78- Wilden JA, Voorhies J, Mosier KM, O'Neill DP, Cohen-Gadol AA. Strategies to maximize resection of complex, or high surgical risk, low-grade gliomas. Neurosurg Focus. 2013 Feb;34(2):E5.

79- Duffau H, Peggy Gatignol ST, Mandonnet E, Capelle L, Taillandier L. Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with Grade II glioma in the left dominant hemisphere. J Neurosurg. 2008 Sep;109(3):461-71.

80- Gil-Robles S, Duffau H. Surgical management of World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas: the necessity of preserving a margin around functional structures. Neurosurg Focus. 2010 Feb;28(2):E8.