

Aspectos controvertidos en el manejo de gliomas hemisféricos OMS grado II: revisión de la bibliografía reciente

Eliana Rueda, María Sierra, Jon Infante, José Berciano, Alfonso Vázquez-Barquero, Roberto Ciordia, Juan Martino

Introducción. El manejo óptimo de los gliomas OMS grado II (GGII) continúa siendo a día de hoy uno de los temas más discutidos en el campo de la neurooncología.

Objetivo. Analizar los aspectos más controvertidos del manejo de este tipo de tumores, basándose en una revisión de la bibliografía de los últimos 20 años.

Desarrollo. Los pacientes con GGII tienen, con elevada frecuencia, trastornos cognitivos y emocionales que pasan desapercibidos en la consulta médica habitual, pero que afectan de forma importante a la calidad de vida. Estos tumores no permanecen estables, sino que crecen de forma lenta, pero constante. La velocidad de crecimiento es un marcador fiable de su comportamiento biológico, siendo el crecimiento rápido un indicador de malignización. Los estudios de neuroimagen actuales y la biopsia no tienen la fiabilidad suficiente para un diagnóstico de certeza de GGII, lo que hace imprescindible la obtención de tejido del tumor mediante cirugía con extirpación máxima. Cada vez son más los trabajos que sustentan el impacto pronóstico de la cirugía, ya que retrasa el tiempo hasta la malignización y aumenta la supervivencia. Los GGII con frecuencia se localizan en áreas elocuentes del cerebro; el mapeo por estimulación eléctrica intraoperatoria se considera la técnica de elección para extirpar estos tumores sin provocar secuelas.

Conclusiones. Cada vez es mayor la evidencia científica en contra de una actitud expectante en un GGII. La cirugía es considerada, por la mayoría de autores, como el primer paso para el diagnóstico y tratamiento de estos tumores.

Palabras clave. Área cerebral elocuente. Cirugía. Epilepsia farmacorresistente. Estimulación eléctrica intraoperatoria. Glioma OMS grado II.

Introducción

El término 'glioma de bajo grado' incluye las categorías I y II de la clasificación de los gliomas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1]. Sin embargo, estas dos categorías son clínica, histológica y molecularmente muy diferentes. Mientras que los gliomas OMS grado I se consideran tumores benignos que pueden ser completamente curados mediante la cirugía, los casos de curación de gliomas grado II son excepcionales. Por tanto, en este trabajo solamente se considerarán los gliomas difusos OMS grado II (GGII), que comprenden los astrocitomas, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas, pues todos ellos presentan un comportamiento invasivo y potencial de malignización [2,3].

Los GGII representan aproximadamente el 15% de los gliomas, su incidencia media es de 1 caso por cada 100.000 habitantes y año, y afectan con mayor frecuencia a adultos jóvenes entre 30 y 40 años [4].

La historia natural de estos tumores pasa por tres etapas [5]:

- *Fase asintomática.* El tumor crece lentamente, infiltrando el tejido cerebral. Durante esta fase, el paciente no presenta ningún síntoma. Debido a la dificultad para diagnosticar a un paciente en esta fase, no se conoce con exactitud su duración, pero se cree que puede prolongarse a lo largo de muchos años.
- *Fase sintomática.* El síntoma más frecuente de inicio suele ser una crisis epiléptica. Habitualmente, la exploración neurológica durante este período es estrictamente normal; sin embargo, estudios neuropsicológicos recientes han demostrado que muchos de estos pacientes tienen trastornos cognitivos que pueden afectar la calidad de vida [6]. Esta fase tiene una duración media de siete años.
- *Fase de transformación maligna.* El tumor evoluciona hacia un glioma de alto grado, con una aceleración importante de la velocidad de crecimiento. Con frecuencia hay un empeoramiento de la epilepsia, así como focalidad en la exploración neurológica, produciéndose en último tér-

Servicio de Neurología (E. Rueda, M. Sierra, J. Infante, J. Berciano); Servicio de Neurocirugía (A. Vázquez-Barquero, J. Martino); Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e Instituto de Formación e Investigación Marqués de Valdecilla, IFIMAV. Santander, Cantabria. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas, CIBERNED (E. Rueda, M. Sierra, J. Infante, J. Berciano). Servicio de Neurología; Hospital de Cruces; Baracaldo, Vizcaya, España (R. Ciordia).

Correspondencia:

Dr. Juan Martino. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e Instituto de Formación e Investigación Marqués de Valdecilla (IFIMAV). Avda. Valdecilla, s/n. E-39008 Santander (Cantabria).

Fax:

+34 942 203 478.

E-mail:

juan.martino@hotmail.com

Aceptado tras revisión externa:

13.09.11.

Cómo citar este artículo:

Rueda E, Sierra M, Infante J, Berciano J, Vázquez-Barquero A, Ciordia R, et al. Aspectos controvertidos en el manejo de gliomas hemisféricos OMS grado II: revisión de la bibliografía reciente. Rev Neurol 2011; 53: 747-57.

© 2011 Revista de Neurología

mino la muerte del paciente en 2-3 años (alrededor de 10 años desde el diagnóstico) [3,4].

El manejo óptimo de los GGII es todavía a día de hoy controvertido. Tradicionalmente, se ha considerado a los GGII como tumores que producen pocos síntomas, que no afectan a la calidad de vida de los pacientes y que permanecen estables a lo largo de muchos años. De este modo, se los ha considerado como tumores benignos en los que el tratamiento quirúrgico no estaría indicado, debido al alto riesgo de secuelas (sobre todo, cuando el tumor está localizado en un área elocuente). Por ello, durante mucho tiempo se ha seguido la estrategia 'esperar y ver', realizando seguimiento radiológico del tumor a lo largo del tiempo y tratamiento farmacológico de las crisis epilépticas [7-9], pero en los últimos años numerosos trabajos han mostrado varios problemas en relación con esta actitud expectante:

- *Errores en el diagnóstico.* Las pruebas de neuroimagen tienen escasa precisión para el diagnóstico preciso de GGII, de modo que el único diagnóstico de certeza se obtiene mediante el estudio histológico de la muestra obtenida tras la extirpación quirúrgica.
- *Retraso en el tratamiento oncológico.* Obliga a manejar en el futuro un tumor de mayor tamaño, más extendido por el tejido cerebral sano, que ha podido invadir estructuras adyacentes de importancia vital y sufrir transformación maligna.
- *Retraso en la aplicación de otros tratamientos efectivos en la epilepsia farmacorresistente, como la cirugía o la radioterapia.* Ello conduce a importantes trastornos cognitivos, efectos adversos secundarios a la politerapia y, en último término, deterioro de la calidad de vida del paciente.

Por estos motivos, son cada vez más los autores que están en contra de la estrategia 'esperar y ver' en los GGII y proponen un tratamiento activo desde el diagnóstico [10-13].

En este trabajo, se revisa la evidencia científica reciente a favor y en contra de estas dos estrategias contrarias de manejo de los GGII: actitud expectante con seguimiento a largo plazo frente a tratamiento activo precoz.

Desarrollo

En este trabajo se realiza una revisión de la bibliografía de los últimos 20 años sobre el diagnóstico y tratamiento de los GGII. Para ello se realizó una búsqueda en PubMed, desde el 1 de enero de 1990

hasta el 1 de junio de 2011, utilizando las siguientes palabras clave: 'low grade glioma', 'WHO grade II glioma', 'astrocytoma', 'oligodendroglioma', 'oligoastrocytoma', 'surgery' e 'intraoperative electrical stimulation'. Se encontraron 81 publicaciones que cumplían estos criterios, las cuales fueron revisadas para la realización del presente trabajo.

A continuación se revisan siete puntos controvertidos en el manejo de los GGII.

Sintomatología relacionada con el tumor y calidad de vida

Cuando las crisis epilépticas están bajo control, la exploración neurológica de un paciente con GGII suele ser completamente normal. Sin embargo, estudios neuropsicológicos recientes han demostrado que más del 90% de estos pacientes con exploración normal tienen trastornos cognitivos que pueden afectar de forma importante a la calidad de vida [6, 14,15]. Las pruebas neuropsicológicas habituales, como el examen minimental de Folstein [16], no están diseñadas ni validadas para pacientes con tumores cerebrales, por lo que no detectan los trastornos cognitivos en pacientes con GGII. Algo parecido ocurre con las escalas habituales de evaluación de la calidad de vida, como, por ejemplo, el índice de Karnofsky [17], que no tienen la sensibilidad suficiente para detectar las quejas reales de un paciente con GGII. Por eso, en la actualidad, muchos autores insisten en realizar una evaluación neuropsicológica detallada, utilizando índices combinados de función cognitiva y de calidad de vida [6,14, 15]. El uso de una batería de test, en comparación con la utilización de un único test, proporciona una amplia información del estado cognitivo de una manera estandarizada, cubriendo diferentes dominios, tales como memoria, atención, orientación, lenguaje y función ejecutiva [18]. Sin embargo, por muy extensa que sea la batería de test, no es posible abarcar todos los dominios cognitivos, por lo que en la evaluación de los pacientes desempeñan un papel fundamental los cuestionarios detallados de calidad de vida [6,19].

Los factores más importantes relacionados con los trastornos cognitivos en el momento del diagnóstico del tumor son la infiltración del tejido cerebral sano por las células tumorales, la epilepsia, el tratamiento antiepiléptico y los factores psicológicos [18]. Probablemente, una combinación de estos factores sea la responsable final de la disfunción cognitiva en la mayoría de los pacientes. El tumor altera las funciones cognitivas debido a la infiltración difusa de las células tumorales, a alteraciones

en neurotransmisores y a la degeneración crónica de las conexiones neuronales [18]. Las crisis epilépticas y los fármacos antiepilépticos pueden afectar las funciones superiores [19,20], siendo especialmente importante en pacientes con epilepsias resistentes a la medicación y en politerapia. Asimismo, los pacientes con un tumor cerebral pueden presentar cambios en el estado de ánimo debido a la reacción psicológica frente a la enfermedad, lo que puede conducir a un déficit de atención y motivación, que afecte a varios dominios cognitivos, por lo que estaría indicado el tratamiento sintomático [6].

Eficacia y tolerancia del tratamiento antiepiléptico

Las crisis epilépticas son la forma de presentación clínica más frecuente en GGII. Más del 90% de los pacientes presenta crisis epilépticas a lo largo de la enfermedad [18,21-26]. Las crisis epilépticas son más frecuentes en tumores corticales, particularmente oligodendrogliomas, con localización frontal, temporal e insular/parainsular [23]. Respecto al tratamiento farmacológico de las crisis epilépticas, en pacientes con una primera crisis, existe evidencia de clase I de que el tratamiento inmediato con antiepilépticos aumenta el tiempo hasta la recurrencia de las crisis, sin diferencias en la calidad de vida o complicaciones graves [27]. En cambio, los pacientes sin historia de crisis no se benefician de este tratamiento profiláctico (evidencia de clase I) [28,29].

Los principales problemas asociados al tratamiento farmacológico de la epilepsia en GGII son:

- Cualquier fármaco antiepiléptico conlleva un riesgo de efectos adversos. Son bien conocidas la toxicidad cardíaca de la fenitoína y la hepatotoxicidad y toxicidad hematológica del ácido valproico. Pasan más desapercibidos los trastornos cognitivos inducidos por antiepilépticos, que afectan de forma significativa la calidad de vida de los pacientes [19,20].
- Las interacciones medicamentosas en pacientes con tumores cerebrales son complejas y múltiples, debido al tratamiento concomitante con corticoides, quimioterápicos y antiepilépticos. Esta situación puede llevar a incrementos o disminuciones de los niveles sanguíneos de los quimioterápicos o de los antiepilépticos [28,30]. Por ello, actualmente se tiende a usar antiepilépticos que no interaccionen con el citocromo P450, y es siempre aconsejable utilizar el menor número posible de antiepilépticos siempre que se consiga el control de las crisis.

- El tratamiento farmacológico en GGII en muchas ocasiones no es eficaz. Así, en series recientes de GGII se han descrito epilepsias farmacorresistentes hasta en el 49% de los casos [23,31].

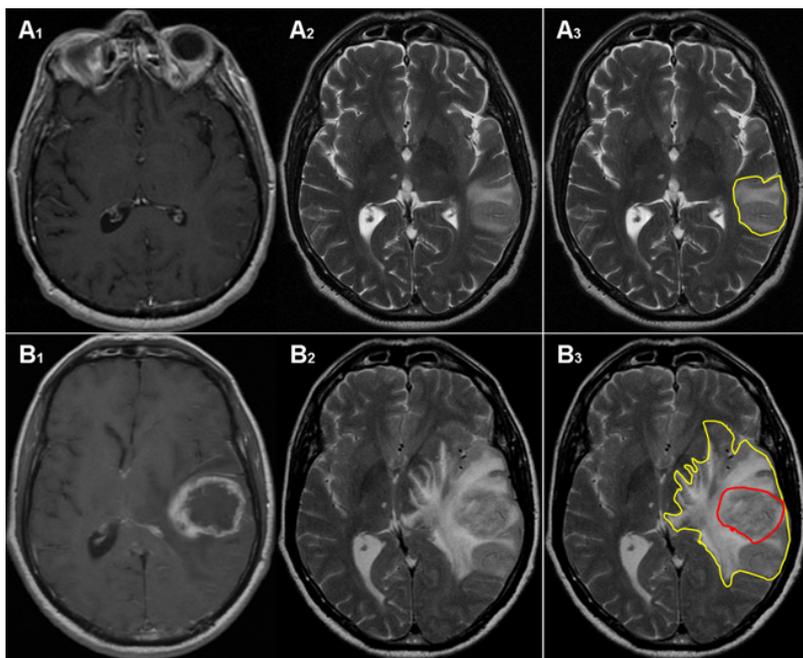
En epilepsias farmacorresistentes, se deben considerar otras modalidades de tratamiento para el control de las crisis epilépticas. Estas modalidades incluyen la radioterapia, la quimioterapia y la cirugía. La radioterapia craneal puede reducir la frecuencia de las crisis en más del 75%, según algunas series [32,33]. No obstante, ocasionalmente puede existir un empeoramiento de la epilepsia en casos de radionecrosis. En algunos estudios, agentes quimioterápicos, como temozolamida o nitrosoureas, han alcanzado un porcentaje libre de crisis entre el 20% y el 60% [32]. El grupo de Chang et al [23] ha publicado la serie más larga de GGII en la que se analiza el impacto de la cirugía en la epilepsia. En este trabajo se incluyeron 332 pacientes con GGII. El 81% tenía epilepsia preoperatoria, siendo más frecuente en oligodendrogliomas y en tumores con localización cortical. El 49% eran epilepsias farmacorresistentes. Se utilizó la clasificación de Engel para evaluar el pronóstico de las crisis tras la cirugía [34]: de los 269 pacientes que tenían epilepsia antes de la cirugía, un 67% no tuvo crisis después de la intervención (clase I), un 17% tuvo crisis muy poco frecuentes (clase II), un 8% presentó una mejoría significaría (clase III) y 9% no tuvo mejoría o empeoró (clase IV). Un resultado importante de este trabajo es que el 76% de los pacientes con epilepsias farmacorresistentes estaba en clase I o II de Engel a los 12 meses de la cirugía. La resección tumoral total se asoció a un mejor control de las crisis respecto a la resección parcial o biopsia. Britton et al [35] analizaron los resultados tras el tratamiento quirúrgico en una serie de 51 pacientes con tumores de bajo grado y epilepsia farmacorresistente. Después de la cirugía, un 66% de los pacientes estaba libre de crisis, y en un 88% disminuyó significativamente su frecuencia.

Por tanto, estos trabajos aportan sólidos argumentos a favor del impacto positivo de la cirugía en el control de las crisis epilépticas. Por último, es importante recalcar que la recurrencia de las crisis tras un control inicial postoperatorio se ha asociado a la progresión tumoral [23,33,36].

Diagnóstico de GGII: utilidad de las pruebas de neuroimagen y de la biopsia

La resonancia magnética (RM) es la técnica de elección para el diagnóstico del GGII, para planificar

Figura 1. Estudio de resonancia magnética (RM) de un paciente varón de 62 años que en noviembre de 2008 sufrió una crisis tónico-clónica generalizada. La RM puso en evidencia una lesión temporal izquierda hipointensa y sin captación de contraste en secuencia potenciada en T_1 (A1) e hiperintensa en secuencia potenciada en T_2 (A2 y A3). Este estudio era muy sugestivo de glioma OMS grado II. Seis meses después del estudio anterior se repitió la RM, que evidenció una lesión temporal izquierda con intensa captación de contraste en anillo y centro necrótico en secuencia potenciada en T_1 (B1), y edema periférico y efecto masa en secuencia potenciada en T_2 (B2 y B3). El paciente fue intervenido y el diagnóstico anatomopatológico fue de glioblastoma.



los tratamientos (cirugía y radioterapia) y para monitorizar la respuesta al tratamiento. La secuencia FLAIR es la que mejor delimita los márgenes del tumor. La imagen característica es una lesión intra-axial, en contacto con la corteza, con baja señal en las secuencias potenciadas en T_1 y alta señal en las secuencias potenciadas en T_2 y en FLAIR, que no capta contraste, tiene escaso efecto de masa y no tiene edema periférico [18,37]. Sin embargo, ninguno de estos signos es totalmente característico, ya que existen GGII con importante efecto de masa, con edema periférico (normalmente asociado al efecto de masa), quísticos, con calcificaciones, sin contacto con la corteza y con captación de contraste.

La ausencia de captación de contraste se considera un signo muy característico de los GGII, por lo que muchas veces sirve para tranquilizar tanto al paciente como al médico. Sin embargo, varias series han demostrado que hasta un tercio de las le-

siones que no captan contraste son, en realidad, gliomas de alto grado (Fig. 1) [38-41]. Esta situación debe sospecharse, sobre todo, en pacientes mayores. Por otro lado, la presencia de captación de contraste tampoco sirve para descartar el diagnóstico de GGII, ya que se ha observado que hasta el 48% de los GGII capta contraste [39,42-44]. En un estudio reciente, Pallud et al [44] analizaron el valor pronóstico de la captación de contraste en una población de 927 sujetos con diagnóstico histológico de GGII. Observaron que en 143 casos (15,4%) había captación de contraste, y que la captación nodular y el aumento progresivo de la captación se asociaban a una menor supervivencia. Es importante recalcar que la aparición de una nueva captación de contraste en un GGII que previamente no captaba es un signo muy sugestivo de transformación maligna [13]. Nuevas técnicas de neuroimagen, como la espectroscopia multivóxel, la perfusión, la difusión y la tomografía por emisión de positrones con metionina ayudan al diagnóstico, pero todavía no han sido suficientemente validadas, por lo que, a día de hoy, no pueden utilizarse para hacer un diagnóstico definitivo de GGII.

Las limitaciones de las pruebas de diagnóstico por imagen, junto con la necesidad de caracterización histopatológica, molecular y cromosómica, hace imprescindible la obtención de tejido del tumor para el diagnóstico de certeza. Algunos autores proponen la obtención de tejido a través de una biopsia estereotáctica, debido a que es un procedimiento poco invasivo y además tiene poca morbilidad y mortalidad [45,46]. Sin embargo, cuando se comparan los resultados de la biopsia estereotáctica con los de la cirugía con extirpación máxima del tumor, se encuentran errores en el diagnóstico hasta en el 71% de los casos [47,48]. Muragaki et al [47] estudiaron 28 pacientes en los que se había hecho un diagnóstico histológico de glioma de bajo grado mediante biopsia estereotáctica. A continuación, estos pacientes fueron intervenidos y se hizo un nuevo análisis histológico de las muestras obtenidas. Hubo acuerdo en los diagnósticos entre las dos técnicas solamente en 10 casos (36%); en los 18 restantes (64%) hubo desacuerdos entre el tipo o grado del tumor. Un dato importante de este estudio es que el índice MIB-1 fue en casi todos los casos inferior en las muestras de biopsia estereotáctica respecto a las muestras de la cirugía, indicando que esta técnica, con mucha frecuencia, subestima el grado del tumor. Otra limitación importante de la biopsia estereotáctica es que obtiene una cantidad muy reducida de tejido, lo que dificulta la realización de estudios de biología molecular, que en el

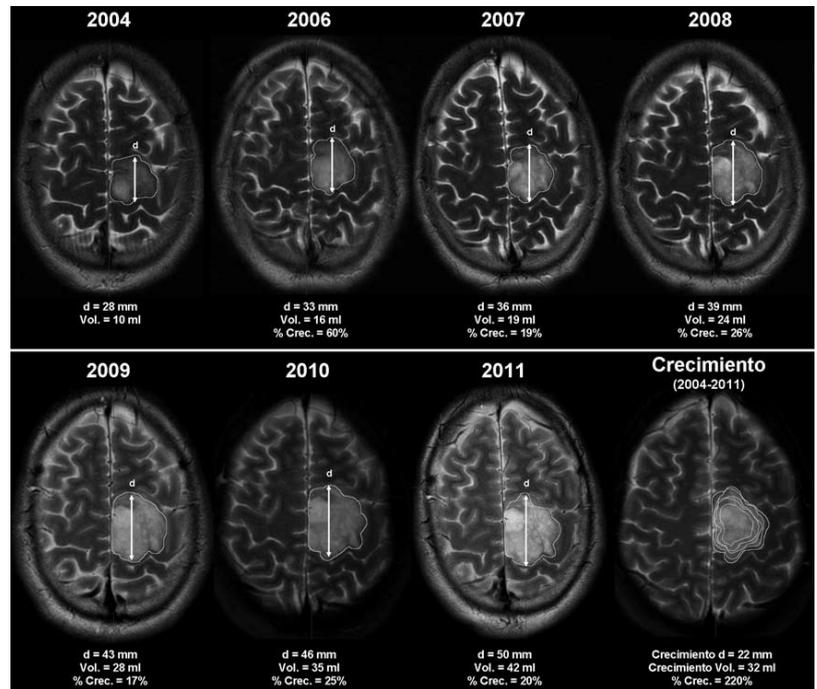
momento actual tienen cada vez mayor importancia [18]. Por último, hay que recordar que la biopsia estereotáctica no es un procedimiento inocuo, ya que se han documentado morbilidad (0,7-7%) y mortalidad (0,2-2,3%) [46,49-51].

Basándose en todas estas limitaciones, se considera actualmente que el diagnóstico definitivo de GGII sólo puede obtenerse mediante el análisis histológico de la muestra obtenida tras la extirpación máxima del tumor [18,47,48]. De este modo, se ha establecido que la biopsia estereotáctica en los GGII debería quedar limitada a los pacientes en los que no se puede plantear una cirugía (cuando hay gran comorbilidad asociada, un tumor profundo o un tumor muy extendido), o cuando hay una elevada sospecha de que la lesión no es tumoral (lesión inflamatoria, infecciosa o desmielinizante).

Historia natural de los GGII

Tradicionalmente, se ha considerado que los GGII permanecen estables a lo largo de muchos años, es decir, sin cambios en el volumen tumoral en el seguimiento a largo plazo [52]. Sin embargo, en los últimos años este principio se ha puesto en duda, ya que varios trabajos han demostrado que estos tumores crecen de forma lenta pero constante, y que se transforman con el tiempo en tumores malignos (Fig. 2) [10,53-55]. En un estudio reciente, Pallud et al [53] analizaron la velocidad de crecimiento en una serie consecutiva de 143 pacientes con GGII. Se hizo un seguimiento de los pacientes con RM repetidas antes de comenzar un tratamiento, y se correlacionó la velocidad de crecimiento con la supervivencia. La primera conclusión de este trabajo es que se demostró crecimiento en todos los tumores analizados, siendo el crecimiento medio de 5,4 mm/año (rango: 1-35,8 mm/año). Se observó, además, que había una relación inversa entre el ritmo de crecimiento y la supervivencia: en los tumores en los que la velocidad de crecimiento era superior a 8 mm/año, la mediana de supervivencia fue de 5,16 años, mientras que en los tumores en los que la velocidad de crecimiento fue inferior a 8 mm/año, la mediana de supervivencia fue de más de 15 años ($p = 0,001$). Rees et al [54] estudiaron el crecimiento de 27 GGII no tratados con al menos tres RM realizadas en intervalos de seis meses. En este trabajo también se evidenció que todos los tumores crecían a lo largo del seguimiento. Además, se observó que la velocidad de crecimiento era mayor en los tumores que sufrieron transformación maligna durante el seguimiento, y que en este grupo el crecimiento se aceleraba en los seis meses previos a la transformación

Figura 2. Estudio de resonancia magnética (RM) de un paciente varón de 35 años que en marzo de 2004 sufrió una crisis parcial simple motora y se le diagnosticó un tumor frontal izquierdo, sugestivo de glioma OMS grado II (GGII). Se presentan las imágenes radiológicas consecutivas, que muestran la progresión radiológica característica de un GGII a lo largo de los años sin recibir ningún tratamiento. En estas imágenes se observa que pequeños aumentos en el diámetro del tumor (en este caso con incrementos máximos de 4 mm/año) pueden suponer incrementos de hasta el 30% en el volumen. % crec.: porcentaje de incremento en el volumen tumoral entre RM sucesivas; d: diámetro máximo del tumor; vol.: volumen en mililitros del tumor medido mediante segmentación manual de las imágenes tridimensionales de RM.



maligna. Por tanto, estos trabajos han demostrado que la velocidad de crecimiento es un marcador fiable y no invasivo del comportamiento biológico de estos tumores, de modo que el crecimiento rápido es un indicador de comportamiento agresivo y potencial de malignización. Basándose en estos resultados, son muchos los autores que actualmente proponen repetir una RM a los tres meses de la RM diagnóstica, para así poder estimar la velocidad de crecimiento del tumor antes de empezar ningún tratamiento [18,53,54,56].

La estimación del crecimiento del tumor no puede hacerse por simple inspección visual de las secuencias de RM, ya que es un método subjetivo y muy impreciso, que puede verse influido por la técnica de obtención de las imágenes y por su modo de presentación. De este modo, se ha estimado que la inspección visual de la RM es incapaz de detectar

cambios en el volumen inferiores al 20% [54]. En la actualidad, existen dos métodos de estimación del crecimiento del tumor:

- *Medición del diámetro máximo del tumor.* Este método es poco aconsejable, porque estos tumores tienen con frecuencia morfología irregular y, además, crecen en todas las direcciones del espacio. Por otro lado, pueden conducir a errores en la estimación del crecimiento, debido a la relación de carácter cúbica entre diámetro y volumen, de modo que pequeños incrementos en el diámetro pueden suponer grandes aumentos de volumen (Fig. 2) [54].
- *Métodos de estimación del volumen tumoral.* Una estimación aproximada del volumen se obtiene multiplicando los tres diámetros máximos del tumor y dividiéndolos por 2: $(a \times b \times c) / 2$ (Fig. 3). El resultado obtenido es el volumen en mililitros [57]. Sigue siendo, sin embargo, un método impreciso en los tumores de morfología irregular. El método de mayor precisión para calcular el volumen es la segmentación tridimensional de las imágenes de RM. Utilizando un programa informático, se selecciona manualmente en cada corte de RM el área que ocupa el tumor (Fig. 3), y a continuación el programa calcula el volumen exacto del tumor en mililitros, al sumar todas las áreas y teniendo en cuenta la distancia entre los cortes de RM [10,57].

Actitud terapéutica: tratamiento quirúrgico precoz frente a actitud expectante

El grupo de Sanai y Berger ha hecho una exhaustiva revisión de la bibliografía reciente (desde enero de 1990 hasta diciembre de 2007), buscando evidencia a favor o en contra del valor pronóstico de la cirugía en los GGII. Se seleccionaron 10 trabajos por tener una calidad suficiente para analizar la pregunta planteada [10,11,42,58-64]. En relación con la metodología empleada en estos trabajos, conviene resaltar que en ninguno de ellos se hizo una asignación aleatoria de los grupos de tratamiento, y que en tres de ellos se hizo una estimación volumétrica de la calidad de la resección [10,11,63]. Las conclusiones más importantes de esta revisión son las siguientes:

- Nueve de estos 10 trabajos mostraron evidencia a favor del grado de resección para aumentar la supervivencia y reducir la progresión a los cinco años. Solamente uno de los trabajos mostró datos en contra del valor pronóstico del grado de resección; sin embargo, este trabajo no utilizó una estimación volumétrica y, además, sólo ana-

lizaba la supervivencia a los cinco años, y no el tiempo libre de progresión [58].

- La resección total respecto a la resección subtotal (menos de 10 mL de residuo tumoral) supone un incremento de la supervivencia de 61,1 a 90,5 meses.
- En siete de los 10 trabajos, el grado de resección era un predictor independiente de la supervivencia en el análisis multivariable ajustado por la edad, el volumen tumoral preoperatorio y el estado funcional.

Para obtener una respuesta definitiva a la pregunta de si la resección extensa de un GGII retrasa la transformación maligna y aumenta la supervivencia, sería necesaria evidencia de clase I proveniente de un estudio experimental aleatorizado, controlado, multicéntrico y multinacional, en el que se asignaran los pacientes a un grupo de tratamiento quirúrgico y a otro de tratamiento conservador, y se siguieran durante muchos años. Sin embargo, es probable que ese estudio nunca se realice por problemas éticos, ya que en el momento actual existe evidencia suficiente derivada de estudios observacionales con gran número de pacientes y seguimiento a largo plazo de que la extirpación tumoral tiene un impacto positivo en el pronóstico.

Cirugía en GGII localizados en áreas elocuentes

En 2004, el grupo de Duffau [65] analizó la localización dentro de los hemisferios cerebrales de 132 GGII. Estos autores observaron que el 82% de estos tumores estaba localizado dentro o en la vecindad de un área elocuente, es decir, en las áreas del cerebro implicadas en la función motora, sensibilidad, lenguaje, visión y memoria. La localización más frecuente de estos tumores fue el área motora suplementaria y la ínsula. Gracias a este estudio, podemos concluir que el subgrupo de pacientes con GGII en regiones elocuentes representa un porcentaje importante del total de GGII.

Durante mucho tiempo se ha considerado que no podía plantearse la cirugía de un tumor en un área elocuente, ya que sólo podría extirparse una pequeña porción del tumor y existiría un riesgo elevado de secuelas neurológicas. Este manejo conservador de los tumores en áreas elocuentes se justificaba aún más en los GGII, debido a que afectan a pacientes jóvenes, con una exploración neurológica normal y con una vida socioprofesional activa hasta el momento en el que aparece el primer síntoma del tumor.

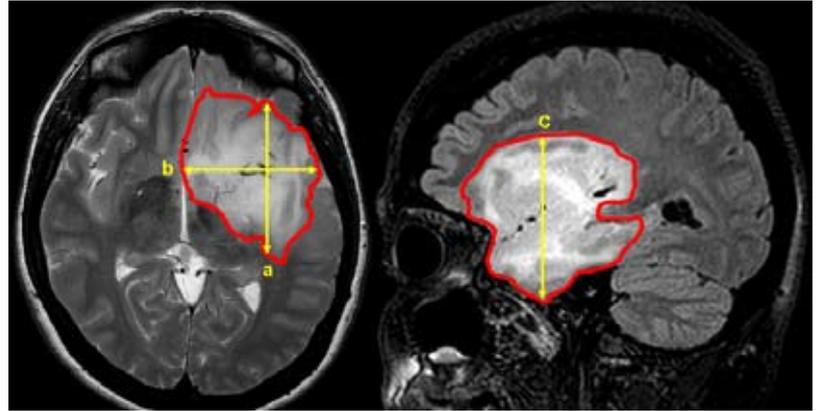
Sin embargo, este manejo clásico de los GGII en áreas elocuentes está cambiando de forma rele-

vante gracias a importantes avances científicos acontecidos en los últimos años. En primer lugar, varios estudios han demostrado que los GGII, debido a su lento crecimiento e infiltración del cerebro, ponen en funcionamiento mecanismos de plasticidad [66-69]. La plasticidad consiste en la adquisición por otras regiones del cerebro de las competencias funcionales de la región elocuente dañada. Este proceso natural es un importante aliado para la cirugía, porque desplaza las funciones fuera de la región elocuente, lo que permite extirpar el tumor sin dañar la función. En segundo lugar, la seguridad de las cirugías de tumores en áreas elocuentes ha aumentado de forma importante, gracias al desarrollo de técnicas para localizar de forma precisa la función cerebral, siendo el paradigma de estas técnicas el mapeo por estimulación eléctrica intraoperatoria (EEI) [12,13,69,70]. De este modo, multitud de estudios han demostrado recientemente que, a pesar de que el tumor esté localizado en una región de alta elocuencia –como la parte opercular y triangular de la circunvolución frontal inferior dominante (área de Broca) o la región temporal posterior dominante (área de Wernicke)–, es posible extirpar un porcentaje elevado del tumor con un riesgo bajo de provocar secuelas permanentes [13,68,71-73].

Las técnicas de neuroimagen funcional, como la RM funcional y la magnetoencefalografía [69,74-76] obtienen un mapa de la función cortical de todo el cerebro, lo cual nos da una estimación de la localización de la región elocuente en relación con el glioma. Ello es de gran ayuda para anticipar los hallazgos durante la cirugía y para planificar el abordaje. Sin embargo, estas técnicas de neuroimagen tienen un elevado porcentaje de falsos positivos, es decir, regiones que se activan en los estudios de neuroimagen, pero que no son esenciales para la función, puesto que se pueden extirpar sin provocar secuelas [77]. Por tanto, a pesar de la continua mejora de las técnicas radiológicas, en el momento actual, no tienen la precisión suficiente como para ser utilizadas como única guía para la resección de un GGII en un área elocuente.

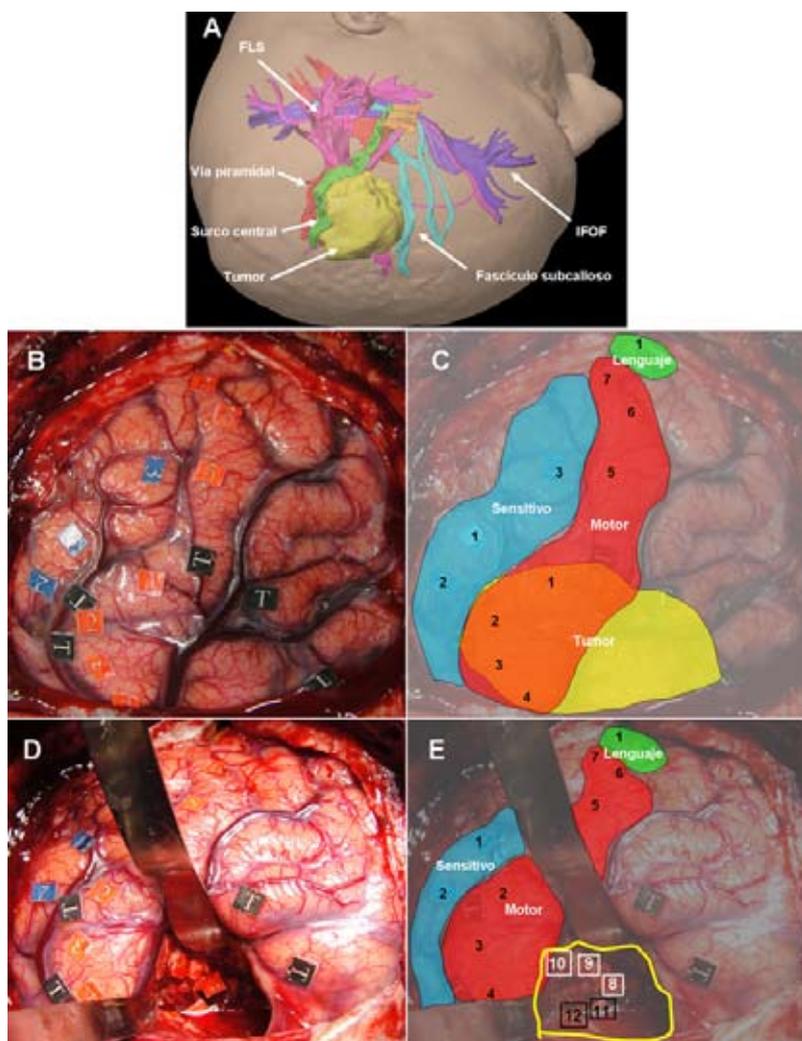
En la actualidad, las técnicas electrofisiológicas se consideran el método de referencia para localizar la función cerebral en un tumor localizado en un área elocuente y realizar la cirugía con seguridad. La técnica de mapeo por EEI consiste en la aplicación de un electrodo bipolar sobre el tejido cerebral, lo que genera una disfunción transitoria de esa región, pudiendo, mediante este procedimiento, localizar con gran precisión las funciones cerebrales (Fig. 4). Las ventajas de esta técnica son:

Figura 3. Métodos de estimación del crecimiento tumoral en un glioma OMS grado II frontotemporoinsular izquierdo. En amarillo están representados los tres diámetros máximos del tumor. En color rojo se ha marcado el área que ocupa el tumor mediante segmentación manual; mediante un programa informático se suman todas las áreas marcadas para calcular el volumen exacto en mililitros.



- Aumenta de forma importante el grado de resección en GGII. En un interesante trabajo de Duffau et al [24], se compararon los resultados de dos series de pacientes con GGII. La primera serie consistía en 100 pacientes operados sin mapeo por EEI y la segunda serie estaba formada por 122 pacientes operados mediante mapeo por EEI. En la serie sin mapeo, el 57% de las resecciones fue parcial (más de 10 mL de residuo), mientras que en la serie con mapeo se redujo al 24%. Otros estudios han encontrado evidencia en este mismo sentido [10].
- Reduce el riesgo de provocar secuelas, preservando, por tanto, la calidad de vida. Diferentes series quirúrgicas que no han utilizado de forma sistemática el mapeo por EEI para la cirugía de tumores en áreas elocuentes han descrito elevados porcentajes de déficits neurológicos graves y permanentes, que van desde el 13% al 27,5% [78-80]. En el trabajo citado de Duffau et al [24], también se compararon los déficits neurológicos en las dos series con y sin mapeo por EEI. En la serie sin mapeo, el riesgo de secuelas permanentes fue del 17%, y en la serie con mapeo, del 6,5%.
- Permite mapear funciones cognitivas complejas (lenguaje, cálculo, percepción visoespacial, etc.), a diferencia de otras técnicas electrofisiológicas de mapeo, como, por ejemplo, los potenciales evocados motores o sensitivos, que sólo permiten estudiar la función motora o sensitiva.

Figura 4. Imágenes de reconstrucción de tractografía por imagen por tensores de difusión y de estimulación eléctrica intraoperatoria de un paciente con un glioma OMS grado II frontal izquierdo operado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en Santander. Se trata del mismo caso que se ha presentado en la figura 2. El paciente fue intervenido en 2011 mediante mapeo por estimulación eléctrica intraoperatoria (EEI). a) Reconstrucción de tractografía de los fascículos cercanos al tumor. Se observa cómo la parte posterior del tumor entra en contacto directo con la vía piramidal; b y c) Imagen intraoperatoria después de realizar la EEI cortical. La estimulación eléctrica dio los siguientes resultados. Bandera con el número 1: bloqueo del lenguaje en la corteza premotora lateral ventral; Rojo-1 y 2: flexión de la muñeca derecha; Rojo-3: flexión del codo derecho; Rojo-4: elevación del hombro derecho; Rojo-5 y 6: contracción en los labios y anartria; Rojo-7: movimiento en la mandíbula y anartria; Azul-1, 2 y 3: parestesias en la mano derecha; d y e) Imagen intraoperatoria después de la resección del tumor. La EEI de la sustancia blanca dio los siguientes resultados. Rojo-8, 10 y 11: contracción en cuádriceps derecho; Rojo-9: flexión de codo derecho; Rojo-12: flexión dorsal en pie derecho. FLS: fascículo longitudinal superior; IFOF: fascículo frontooccipital inferior.



Por todo lo expuesto anteriormente, el mapeo por EEI está considerado a día de hoy como la técnica de elección para mapear la función en tumores en

áreas elocuentes, y es utilizado cada vez por un mayor número de neurocirujanos. Mediante esta técnica se extienden las indicaciones de la cirugía de gliomas que hasta ahora eran considerados inoperables, se maximiza el grado de resección del tumor, al llevar la resección hasta el límite con la función cortical y subcortical, y se reduce al mínimo el riesgo de secuelas.

Necesidad de un equipo multidisciplinar para el manejo de los GGII

La incidencia de GGII es baja, siendo aún menor el número de GGII localizados específicamente en áreas elocuentes [4]. En la mayoría de hospitales de España, se tratan menos de cinco pacientes al año con GGII. Se ha demostrado previamente que en gliomas, la mortalidad y morbilidad relacionada con la cirugía está directamente relacionada con el número de casos operados por año [81]. Esto es especialmente importante en los GGII, ya que afectan a pacientes jóvenes, que muchas veces tienen una exploración neurológica intacta y una calidad de vida normal, y que tienen una esperanza de vida de muchos años. Por todo lo anterior, en el manejo de los GGII desempeñan un papel fundamental los centros de referencia, en los que debe haber un equipo de diversos profesionales especializados en el tratamiento de estos tumores. Este equipo multidisciplinar deberá estar formado por los siguientes especialistas: neurooncólogo especializado en el tratamiento de gliomas, neurólogo especializado en oncología, neurocirujano con una formación específica en cirugía de tumores en áreas elocuentes, neuropsicólogo y logopeda (importantes para la valoración preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria, así como para la rehabilitación postoperatoria), neurofisiólogo, anestesista con formación específica en cirugía con el paciente despierto, neurorradiólogo especializado en el diagnóstico de tumores cerebrales y radioterapeuta.

Conclusiones

En base a la evidencia científica actual, los GGII no pueden considerarse como tumores 'benignos' y plantear al paciente una actitud expectante y un seguimiento a largo plazo. Estos tumores crecen de forma lenta, pero constante, infiltrando estructuras cerebrales vitales, motivo por el cual generan con elevada frecuencia trastornos cognitivos y crisis epilépticas rebeldes al tratamiento que afectan de forma importante la calidad de vida social y profe-

sional. En un tiempo medio de siete años, estos tumores evolucionan hacia un glioma de alto grado, con un incremento importante de la velocidad de crecimiento, empeoramiento de la epilepsia y focalidad neurológica.

Son cada vez más los autores que proponen un tratamiento activo desde el diagnóstico de un GGII, incluso en pacientes con factores pronósticos favorables (pacientes jóvenes, con un tumor de pequeño tamaño y sin síntomas). De esta manera, se propone la cirugía como el tratamiento inicial de elección, porque es el único método para obtener un diagnóstico histológico y molecular definitivo del tumor, y porque cada vez más trabajos sustentan el impacto de la cirugía para retrasar el tiempo hasta la malignización y aumentar la supervivencia. Estos principios son igualmente aplicables a los GGII localizados específicamente en regiones elocuentes, ya que el mapeo por estimulación eléctrica intraoperatoria permite extirpar el tumor sin aumentar el riesgo de secuelas.

Bibliografía

- Kleihues P, Cavenee W. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: International Agency for Research of Cancer Press; 2000.
- Pouratian N, Schiff D. Management of low-grade glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 224-31.
- Wessels PH, Weber WE, Raven G, Ramaekers FC, Hopman AH, Twijnstra A. Supratentorial grade II astrocytoma: biological features and clinical course. *Lancet Neurol* 2003; 2: 395-403.
- Walker DG, Kaye AH. Low grade glial neoplasms. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 1-13.
- Duffau H. Management of low-grade gliomas. *Rev Prat* 2006; 56: 1771-7.
- Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol* 2004; 3: 159-68.
- Recht LD, Lew R, Smith TW. Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? *Ann Neurol* 1992; 31: 431-6.
- 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; 56: 618-23.
- Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* 2000; 54: 1442-8.
- Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1338-45.
- Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello-Iacono D, Talos F, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 2005; 103: 1227-33.
- Duffau H. Contribution of cortical and subcortical electrostimulation in brain glioma surgery: methodological and functional considerations. *Neurophysiol Clin* 2007; 37: 373-82.
- Martino J, Taillandier L, Moritz-Gasser S, Gatignol P, Duffau H. Re-operation is a safe and effective therapeutic strategy in recurrent WHO grade II gliomas within eloquent areas. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151: 427-36.
- 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; 81: 305-13.
- Tucha O, Smely C, Preier M, Lange KW. Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors. *Neurosurgery* 2000; 47: 324-33.
- Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, Iturria NL, Brown CA, O'Neill BP, et al. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the Folstein Mini-Mental State Examination. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2519-24.
- Karnofsky D, Burchenal JH. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press; 1949.
- Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling DA, Duffau H, Frenay M, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1124-33.
- Taphoorn MJ, Schiphorst AK, Snoek FJ, Lindeboom J, Wolbers JG, Karim AB, et al. Cognitive functions and quality of life in patients with low-grade gliomas: the impact of radiotherapy. *Ann Neurol* 1994; 36: 48-54.
- Taphoorn MJ. Neurocognitive sequelae in the treatment of low-grade gliomas. *Semin Oncol* 2003; 30: 45-8.
- Van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ, Walchenbach R, Zwinkels H, Vecht CJ. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol* 2009; 256: 1519-26.
- Van den Bent MJ, Reni M, Gatta G, Vecht C. Oligodendroglioma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66: 262-72.
- Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2008; 108: 227-35.
- Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez JP, Van Effenterre R, et al. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 845-51.
- Duffau H. Surgery of low-grade gliomas: towards a 'functional neurooncology'. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 543-9.
- López JI, Pomposo-Gaztelu I. Patología quirúrgica de la epilepsia. *Rev Neurol* 2010; 50: 616-22.
- Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 2007-13.
- Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1886-93.
- Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD004424.
- Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM, Thomas P, Frenay M. Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: increase of haematologic toxicity. *Ann Oncol* 2001; 12: 217-9.
- Duffau H, Capelle L, Lopes M, Bitar A, Sichez JP, Van Effenterre ER. Medically intractable epilepsy from insular low-grade gliomas: improvement after an extended lesionectomy. *Acta Neurochir (Wien)* 2002; 144: 563-72.
- Van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 421-30.
- Rogers LR, Morris HH, Lupica K. Effect of cranial irradiation on seizure frequency in adults with low-grade astrocytoma and medically intractable epilepsy. *Neurology* 1993; 43: 1599-601.
- Engel J Jr, van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. p. 609-21.
- Britton JW, Cascino GD, Sharbrough FW, Kelly PJ. Low-grade glial neoplasms and intractable partial epilepsy: efficacy of surgical treatment. *Epilepsia* 1994; 35: 1130-5.
- Kurzweil D, Herrlinger U, Simon M. Seizures in patients with low-grade gliomas – incidence, pathogenesis, surgical

- management, and pharmacotherapy. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2010; 35: 81-111.
37. Vergani F, Martino J, Goze C, Rigau V, Duffau H. World Health Organization grade II gliomas and subventricular zone: anatomical, genetic and clinical considerations. *Neurosurgery* 2011; 68: 1293-9.
 38. Barker FG, Chang SM, Huhn SL, Davis RL, Gutin PH, McDermott MW, et al. Age and the risk of anaplasia in magnetic resonance-nonenhancing supratentorial cerebral tumors. *Cancer* 1997; 80: 936-41.
 39. Ginsberg LE, Fuller GN, Hashmi M, Leeds NE, Schomer DF. The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series. *Surg Neurol* 1998; 49: 436-40.
 40. Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* 2002; 59: 947-9.
 41. Frazier JL, Johnson MW, Burger PC, Weingart JD, Quiñones-Hinojosa A. Rapid malignant transformation of low-grade astrocytomas: report of 2 cases and review of the literature. *World Neurosurg* 2010; 73: 53-62.
 42. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2267-76.
 43. Kreth FW, Faist M, Rossner R, Volk B, Ostertag CB. Supratentorial World Health Organization grade 2 astrocytomas and oligoastrocytomas. A new pattern of prognostic factors. *Cancer* 1997; 79: 370-9.
 44. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, Fontaine D, Mandonnet E, Guillemin R, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol* 2009; 11: 176-82.
 45. Kim J-H, Gildenberg PL. Stereotactic biopsy. In Gildenberg PL, Tasker RR, eds. *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 387-96.
 46. Apuzzo ML, Chandrasoma PT, Cohen D, Zee CS, Zelman V. Computed imaging stereotaxy: experience and perspective related to 500 procedures applied to brain masses. *Neurosurgery* 1987; 20: 930-7.
 47. Muragaki Y, Chernov M, Maruyama T, Ochiai T, Taira T, Kubo O, et al. Low-grade glioma on stereotactic biopsy: how often is the diagnosis accurate? *Minim Invasive Neurosurg* 2008; 51: 275-9.
 48. Jackson RJ, Fuller GN, Bi-Said D, Lang FF, Gokaslan ZL, Shi WM, et al. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro Oncol* 2001; 3: 193-200.
 49. Bernstein M, Parrent AG. Complications of CT-guided stereotactic biopsy of intra-axial brain lesions. *J Neurosurg* 1994; 81: 165-8.
 50. Hall WA. The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. *Cancer* 1998; 82: 1749-55.
 51. Sawin PD, Hitchon PW, Follett KA, Torner JC. Computed imaging-assisted stereotactic brain biopsy: a risk analysis of 225 consecutive cases. *Surg Neurol* 1998; 49: 640-49.
 52. Roselli R, Iacoangeli M, Carapella CM, Scerrati M. The progression in astrocytic tumors. *J Neurosurg Sci* 1990; 34: 199-204.
 53. Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, Kujas M, Guillemin R, Galanaud D, et al. Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol* 2006; 60: 380-3.
 54. Rees J, Watt H, Jager HR, Benton C, Tozer D, Tofts P, et al. Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. *Eur J Radiol* 2009; 72: 54-64.
 55. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol* 2003; 53: 524-8.
 56. Pallud J, Fontaine D, Duffau H, Mandonnet E, Sanai N, Taillandier L, et al. Natural history of incidental World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol* 2010; 68: 727-33.
 57. Mandonnet E, Pallud J, Clatz O, Taillandier L, Konukoglu E, Duffau H, et al. Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics: principles and applications to management paradigm. *Neurosurg Rev* 2008; 31: 263-9.
 58. Johannesen TB, Langmark F, Lote K. Progress in long-term survival in adult patients with supratentorial low-grade gliomas: a population-based study of 993 patients in whom tumors were diagnosed between 1970 and 1993. *J Neurosurg* 2003; 99: 854-62.
 59. Leighton C, Fisher B, Bauman G, Depiero S, Stitt L, Macdonald D, et al. Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1294-301.
 60. Nakamura M, Konishi N, Tsunoda S, Nakase H, Tsuzuki T, Aoki H, et al. Analysis of prognostic and survival factors related to treatment of low-grade astrocytomas in adults. *Oncology* 2000; 58: 108-16.
 61. Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, Foncin JF. Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery* 1993; 32: 554-9.
 62. Rajan B, Pickuth D, Ashley S, Traish D, Monro P, Elyan S, et al. The management of histologically unverified presumed cerebral gliomas with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 405-13.
 63. 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; 64: 581-7.
 64. Yeh SA, Ho JT, Lui CC, Huang YJ, Hsiung CY, Huang EY. Treatment outcomes and prognostic factors in patients with supratentorial low-grade gliomas. *Br J Radiol* 2005; 78: 230-5.
 65. Duffau H, Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer* 2004; 100: 2622-6.
 66. Desmurget M, Bonnetblanc F, Duffau H. Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain* 2007; 130: 898-914.
 67. Jordan MI, Rumelhart DE. Forward models: supervised learning with a distal teacher. *Cogn Sci Multidiscipl J* 1992; 307-54.
 68. 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; 109: 461-71.
 69. Martino J, Gabarrós A, Deus J, Juncadella M, Acebes JJ, Torres A, et al. Intraoperative mapping of complex motor function in the superior frontal gyrus. *Neuroscience* 2011; 179: 131-42.
 70. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* 2008; 358: 18-27.
 71. Duffau H. A personal consecutive series of surgically treated 51 cases of insular WHO grade II glioma: advances and limitations. *J Neurosurg* 2009; 110: 696-708.
 72. Benzagmout M, Gatignol P, Duffau H. Resection of World Health Organization grade II gliomas involving Broca's area: methodological and functional considerations. *Neurosurgery* 2007; 61: 741-52.
 73. Sanai N, Polley MY, Berger MS. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *J Neurosurg* 2010; 112: 1-9.
 74. Bogomolny DL, Petrovich NM, Hou BL, Peck KK, Kim MJ, Holodny AI. Functional MRI in the brain tumor patient. *Top Magn Reson Imaging* 2004; 15: 325-35.
 75. Schiffbauer H, Berger MS, Ferrari P, Freudenstein D, Rowley HA, Roberts TP. Preoperative magnetic source imaging for brain tumor surgery: a quantitative comparison with intraoperative sensory and motor mapping. *Neurosurg Focus* 2003; 15: e7.
 76. Martino J, Honma SM, Findlay AM, Guggisberg AG, Owen JB,

- Kirsch HE, et al. Resting functional connectivity in patients with brain tumors in eloquent areas. *Ann Neurol* 2011; 69: 521-32.
77. Roux FE, Boulanouar K, Lotterie JA, Mejdoubi M, LeSage JP, Berry I. Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 2003; 52: 1335-45.
78. Brell M, Ibáñez J, Caral L, Ferrer E. Factors influencing surgical complications of intra-axial brain tumours. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 739-50.
79. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 1998; 42: 1044-55.
80. Vives KP, Piepmeier JM. Complications and expected outcome of glioma surgery. *J Neurooncol* 1999; 42: 289-302.
81. Barker FG, Curry WT Jr, Carter BS. Surgery for primary supratentorial brain tumors in the United States, 1988 to 2000: the effect of provider caseload and centralization of care. *Neuro Oncol* 2005; 7: 49-63.

Controversial aspects in WHO grade II gliomas management: review of recent literature

Introduction. The optimal management of WHO grade II gliomas (GII) is currently one of the most controversial issues in neuro-oncology.

Aim. This paper discusses the most controversial aspects of management of these tumors, based on a review of the literature of the last 20 years.

Development. Patients with GII often suffer cognitive and emotional disorders that go unnoticed in daily clinic, which significantly affect the quality of life. These tumors do not remain stable, as they grow slowly and steadily. In fact, growth rate is a reliable marker of their biological behaviour, with rapid growth being a marker of malignancy. Current neuro-imaging studies and stereotactic biopsy are not reliable enough for diagnosis of GII, thus many authors consider that a definitive diagnosis can only be obtained with a detailed histological examination after extensive surgical resection. An increasing number of studies support the prognostic impact of surgery, as it delays malignant transformation and increases survival. GII are frequently located in eloquent brain areas; intraoperative electrical stimulation mapping is now considered the gold standard to remove these tumors with a low risk of sequelae.

Conclusions. There is growing scientific evidence against a 'wait-and-see' management of GII. Surgery is considered nowadays by most authors as the first step in the diagnosis and treatment of these tumors.

Key words. Eloquent brain area. Intraoperative electrical stimulation. Refractory epilepsy. Surgery. WHO grade II glioma.