



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

Valor predictivo de la tractografía intratumoral en la detección de fascículos elocuentes en gliomas cerebrales



(Predictive value of intratumoral tractography to detect eloquent fascicles in brain gliomas)

Autor:

David J. Mato Mañas

Médico adjunto. Departamento de Neurocirugía – Unidad de Raquis Quirúrgico. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Av. de Valdecilla s/n, 39008. Santander, Cantabria, España.

Directores:

Prof. Dr. Alfonso Vázquez Barquero

Jefe de Servicio. Departamento de Neurocirugía – Unidad de Raquis Quirúrgico. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Av. de Valdecilla s/n, 39008. Santander, Cantabria, España.

Dr. Juan Martino González

Médico adjunto. Departamento de Neurocirugía – Unidad de Raquis Quirúrgico. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Av. de Valdecilla s/n, 39008. Santander, Cantabria, España.

D. Alfonso Vázquez Barquero, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, y D. Juan Martino González, médico adjunto del Servicio de Neurocirugía – Unidad de Raquis Quirúrgica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,

CERTIFICAN,

Que el presente trabajo titulado “Valor predictivo de la tractografía intratumoral en la predicción de fascículos elocuentes en gliomas cerebrales”, presentado por D. David J. Mato Mañas para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizado bajo nuestra dirección.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expedimos el presente certificado en Santander, a 27 de enero de 2016.

Prof. Alfonso Vázquez Barquero

Dr. Juan Martino González

A mi padre, por haberme hecho tan feliz.

A mi madre, por tu eterno esfuerzo, sacrificio y cariño.

A mis hermanos, Olga, Elena y Sergio, por estar siempre ahí cuando lo he
necesitado.

A mi mujer, María, presente y futuro de mi vida, gracias por aparecer.

AGRADECIMIENTOS

A pesar de los pocos años de ejercicio profesional, tengo una enorme deuda con un importante número de personas. Gracias a sus actos, consejos y opiniones he podido formarme como neurocirujano y crecer como persona. Solamente quiero expresar mi más sincero y profundo agradecimiento.

A mis directores de Tesis, el Profesor Vázquez Barquero y el Doctor Juan Martino González, por su humildad y capacidad para transmitir sus conocimientos. Sin vosotros este trabajo no se habría realizado.

Al Profesor Juan José Acebes, por transmitirme su pasión por la neurocirugía y haberme guiado en mis inicios neuroquirúrgicos.

A mis compañeros y amigos del Hospital de Bellvitge, Andreu Gabarrós, Pau López, Oscar Godino, Gerard Plans, Alberto Torres, Alejandro Fernández Coello, Alberto Aparicio, Luis López y Alexei Marnov, con los que tantas horas de trabajo y diversión he compartido. Sin duda lo más duro de marchar fue dejar de veros cada día. Ha estat un honor i un veritable orgull treballar amb tots vosaltres.

A mis compañeros, David Suárez, Rubén Martín, Benedicto Paternina, José Ángel Martínez Agüeros, Idoya Valduviego, Ignacio Pinto, Leonor López, Roussinelle da Silva, Hugo Caballero, Carlos Velásquez, Carlos Bucheli,

Guillermo Carcía y Jesús Esteban, compañeros de trabajo y amigos con los que puedo contar para todo.

Con mucho cariño, a Dolores Dacuba, mi compañera en nuestra aventura italiana.

ÍNDICE

1. Introducción	p.10
1.1 Definición de los GDBG	p.11
1.2 Epidemiología	p.13
1.2.1 Incidencia	p.14
1.2.2 Supervivencia	p.15
1.2.3 Prevalencia	p.15
1.2.4 Dominancia sexual y edad media	p.17
1.2.5 Factores de riesgo	p.18
1.2.5.1 Factores genéticos	p.19
1.2.5.2 Factores étnicos	p.20
1.2.5.3 Radiaciones ionizantes	p.20
1.2.5.4 Radiaciones no ionizantes	p.21
1.2.5.5 Otros Factores	p.22
1.3. Clínica	p.23
1.4. Histología	p.26
1.4.1 Astrocitoma	p.28
1.4.2 Oligodendroglioma	p.29
1.4.3 Oligoastrocitoma	p.30
1.4.4 Controversias histológicas. Factores moleculares	p.30
1.5 Neuroimagen	p.33
1.5.1 Resonancia Magnética	p.33
1.5.2 Tomografía por emisión de positrones	p.38
1.6 Historia Natural	p.41
1.7 Factores pronósticos	p.46
1.7.1 Edad	p.46
1.7.2 Histología	p.47
1.7.3 Clínica	p.48
1.7.4 Neuroimagen	p.49
1.7.5 Tomografía por emisión de positrones	p.50
1.7.6 Genética molecular	p.51
1.8 Manejo quirúrgico de los GDBG	p.53
1.8.1 Consideraciones funcionales	p.58
1.8.1.1 Resonancia magnética funcional	p.60
1.8.1.2 Magnetoencefalografía	p.61
1.8.1.3 Estimulación magnética transcraneal navegada	p.63
1.8.1.4 Tractografía por tensor de difusión	p.65
1.8.1.5 Estimulación eléctrica intraoperatoria	p.71

2. Planteamiento del problema e hipótesis	p.74
3. Objetivos	p.82
4. Material y métodos	p.84
4.1 Pacientes	p.85
4.1.1 Evaluación preoperatoria	p.86
4.1.2 Evaluación postoperatoria	p.86
4.2 Tractografía intratumoral por DTI: preoperatoria	p.87
4.3 Tractografía intratumoral por DTI: postoperatoria	p.90
4.4 Protocolo quirúrgico: EEI	p.90
4.5 Correlación entre tractografía y EEI	p.93
4.6 Análisis Estadístico	p.95
5. Resultados	p.96
5.1 Localización de los GDBG	p.97
5.2 Fascículos identificados	p.98
5.3 Estudio motor	p.101
5.3.1 Correlación entre tractografía y EEI	p.102
5.4 Estudio del lenguaje	p.105
5.4.1 Correlación entre tractografía y EEI	p.107
5.4.1.1 Fascículo fronto occipital inferior	p.109
5.4.1.2 Fascículo arcuato	p.110
5.4.1.3 Fascículo longitudinal inferior	p.111
5.4.1.4 Resto de fascículos	p.112
5.5 Resultados oncológicos y funcionales	p.115
5.6 Resumen de la capacidad predictiva	p.118
5.7 Casos clínicos	p.119
6. Discusión	p.124
6.1 Dificultades asociadas a la tractografía	p.126
6.2 Análisis resultados falsos positivos	p.134
6.3 Análisis resultados falsos negativos	p.139
6.4 Predicción del grado de resección	p.141
6.5 Limitaciones del estudio	p.144
7. Conclusiones	p.148
8. Bibliografía	p.151
9. Anexos	p.178
9.1 Abreviaturas	p.179
9.2 Índice de Tablas	p.180
9.3 Índice de Figuras	p.181

1.INTRODUCCIÓN

1.1 Definición

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) se clasifican de acuerdo a las células de origen y sus características histopatológicas (Kleihues et al. 1993). Los gliomas comprenden un grupo heterogéneo de tumores de origen neuroepitelial que derivan de la glía, es decir, las células de sostén del SNC. Astrocitos, oligodendrocitos y ependimocitos son los diferentes tipos de células que conforman la neuroglia y, a su vez, dan origen a astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas, respectivamente. En la actualidad y de forma mayoritaria, los gliomas se clasifican según los criterios definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la última revisión realizada en el año 2007 (Louis et al. 2007). Según esta clasificación se establecen cuatro grados tumorales en función de la presencia o ausencia en las muestras estudiadas de atipia celular, anaplasia, mitosis, proliferación endotelial y/o necrosis. Así pues, los tumores sin ninguna de estas características son clasificados como grado I, siendo los tumores de comportamiento más indolente; mientras que aquellos en los que se evidencia sólo una de estas alteraciones, generalmente atipia celular, son clasificados como gliomas de grado II; finalmente, la presencia de dos o más de estas características definen los gliomas de carácter más agresivo, grado III y IV. De esta manera, la clasificación por grados de la OMS establece una escala creciente de

malignidad que permite predecir el comportamiento biológico de los gliomas según sus características histopatológicas (Kleihues et al. 1993; Zülch 1979).

El término “glioma de bajo grado” engloba el amplio espectro de lesiones comprendidas en los grados I y II de la OMS, el cual incluye astrocitoma subependimario de células gigantes (GI), astrocitoma pilocítico (GI), astrocitoma pilomixóide (GI), astrocitoma difuso (GII), xantastrocitoma pleomórfico (GII), oligodendroglioma (GII), oligoastrocitoma (GII), subependimoma (GI), ependimoma mixopapilar (GI) y ependimoma (GII). Algunos autores incluyen, además, ganglioglioma, ganglioglioma desmoplástico e incluso tumor neuroepitelial disembrionárico (Ruiz and Lesser 2009; Bristol et al 2009). Sin embargo, a pesar de ser incluidos bajo el mismo término, los gliomas grado I y II de la OMS presentan características clínicas, histológicas y moleculares muy diversas que les confieren un comportamiento biológico diferente. Por un lado, los gliomas de grado I se consideran tumores benignos y bien delimitados, no infiltrantes, que pueden ser curados de forma definitiva mediante una resección quirúrgica completa (Wallner et al. 1988). A su vez, los gliomas grado II de la OMS generalmente tienen un crecimiento infiltrante y, a pesar de su baja actividad proliferativa, pueden recurrir con frecuencia, siendo excepcional su curación tras la intervención quirúrgica. Además, algunos tumores grado II tienden a progresar a un mayor grado de malignidad, como ocurre con los astrocitomas difusos que se pueden transformar en astrocitomas anaplásicos y glioblastomas;

transformación que también puede ocurrir de forma similar en oligodendrogliomas y oligoastrocitomas (Louis et al. 2007). Por tanto, a pesar de ser englobados de forma arbitraria bajo un mismo nombre y en contraposición a los gliomas de alto grado, raras veces estos dos grupos tumorales son estudiados como una única entidad.

En nuestro trabajo solamente consideramos los astrocitomas difusos, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas, pues todos ellos presentan un crecimiento invasivo y de potencial malignización, con un comportamiento biológico similar. Por ello, preferimos el uso del término “glioma difuso de bajo grado” (GDBG) para referirnos a estos tres tumores en conjunto. Este término acuñado por el grupo de Duffau (Duffau 2013b) está dotado de mayor precisión que el clásico “glioma de bajo grado”, puesto que incluye de forma específica dichos tumores, excluyendo los ependimomas y las lesiones bien delimitadas grado I y II con unas características y comportamiento biológico claramente diferenciado.

1.2 Epidemiología

Desafortunadamente, los estudios epidemiológicos que estudien de forma específica los GDBG son raros. Sin embargo, en la actualidad tenemos datos epidemiológicos muy interesantes obtenidos tras el análisis de trabajos que versan sobre tumores primarios del SNC, tumores neuroepiteliales o

gliomas de forma genérica. Estas publicaciones provienen de registros propios de instituciones únicas, consorcios o incluso bases de datos de ámbito nacional o internacional (Surawicz et al. 1999; Wöhrer et al. 2009; Baldi et al. 2011; Rigau et al. 2011; Zouaoui et al. 2012; Ostrom et al. 2013; Bauchet 2013; Ostrom et al. 2014). La principal dificultad en el análisis e interpretación de estos datos radica en que la clasificación histológica y codificación de estos tumores puede variar en función del tiempo, localización geográfica, e incluso las personas que lo realizan, pudiendo modificar las características epidemiológicas reales de estas lesiones. Además, es importante tener en cuenta que las diferencias entre dos bases de datos o incluso en una misma a lo largo del tiempo, pueden ser secundarias a cambios en la clasificación y registro de los tumores, con la implicación que esto tiene para el estudio de la enfermedad en cuestión. (Mittler et al. 1996; McCarthy et al. 2008; Sanai et al. 2011; Bauchet 2013).

1.2.1 Incidencia

Los GDBG suponen aproximadamente el 15% de todos los tumores cerebrales primarios diagnosticados en adultos a lo largo de un año (Guthrie and Laws 1990; Walker and Kaye 2003). En occidente, la incidencia oscila entre 0,5 y 1,3 casos por cada 100.000 habitantes y año, siendo aceptada la estimación de que su incidencia media es de 1/100.000 habitantes y año (Walker and Kaye 2003; Bauchet 2013). A pesar de la clásica dominancia de

los tumores astrocitarios, en los últimos años se ha evidenciado un aparente crecimiento en la incidencia de los tumores de estirpe oligodendrogial. Sin embargo, se considera que este cambio se debe a la sensibilización de los anatomopatólogos en su diagnóstico, más que a un verdadero crecimiento del número de tumores oligodendrogiales (Shaw et al. 2002; Burger 2002; Castillo et al. 2004; McCarthy et al. 2008). La justificación a este mayor celo en el diagnóstico de oligodendogliomas y tumores mixtos radica en la demostración de una mejor respuesta de estos tumores al tratamiento y, por tanto, mejor pronóstico, sobre todo en aquellos con deleciones en los cromosomas 1p y 19q. (Cairncross et al. 1998; Claus and Black 2006; van den Bent 2004).

1.2.2 Supervivencia

A lo largo de los últimos años se ha experimentado una modificación en la historia natural de esta enfermedad, justificada en parte por un diagnóstico precoz y un cambio en los planteamientos terapéuticos. Actualmente y de forma global, la tasa de supervivencia a los 5 años publicada en estudios randomizados oscila entre el 64 – 68% (Shaw et al. 2002; van den Bent et al. 2005).

1.2.3 Prevalencia

La prevalencia de una determinada enfermedad supone un dato de gran importancia, pues no sólo nos da una idea de la supervivencia media de la

patología a estudio, sino que además refleja las complejas relaciones entre la población, la incidencia y la propia supervivencia, lo que ayuda a una mejor comprensión sobre la dinámica y la respuesta de la enfermedad al planteamiento terapéutico aplicado en una determinada región geográfica, suponiendo una valiosa herramienta para la comunidad científica y médica. Sin embargo, las cifras de prevalencia para tumores primarios del SNC son limitadas y muy difíciles de obtener, pues implica una recogida de datos exhaustiva durante muchos años (para poder contemplar a los largos supervivientes) y que la clasificación histológica no se modifique durante este periodo de tiempo. A pesar de esta complejidad, en la literatura internacional se han publicado datos sobre la prevalencia los tumores primarios del SNC en su conjunto, de los tumores malignos y benignos de forma específica (Davis et al. 2001; Porter et al. 2012) e, incluso, recientemente se han publicado las prevalencias estimadas para todos los tumores de estirpe astrocitaria y oligodendrogial en Europa, siendo éstas 20,4/100.000 y 2,7/100.000, respectivamente (Crocetti et al. 2012). Sin embargo, hasta el momento no tenemos una cifra de prevalencia específica para los GDBG en una población grande. En una interesante publicación, Bauchet realiza un cálculo aproximado de la prevalencia de los GDBG mediante el uso de la ecuación $P = I \times D$ (I = incidencia; D = supervivencia media), considerando que la duración media de la enfermedad y la población de pacientes se mantienen estacionarias (Bauchet 2013). Por lo tanto, estimando una supervivencia media de 10 años

(Wessels et al. 2003; Walker and Kaye 2003) y una incidencia de 1/100.000 habitantes-año, la prevalencia aproximada de la enfermedad sería de 9/100.000.

1.2.4 Dominancia sexual y edad media

En la actualidad y de forma global, la incidencia de los GDBG es ligeramente superior en hombres que en mujeres, presentando una relación de 1,32:1. Aunque, si consideramos únicamente las lesiones de origen astrocitario, esta dominancia sexual se hace algo más evidente con una proporción hombre : mujer de 1,45:1; sin embargo, en las lesiones de estirpe oligodendrogliar, a pesar de mantener una clara dominancia masculina, la incidencia de la enfermedad en la mujer es proporcionalmente algo mayor mostrando una relación 1,26:1 (Zouaoui et al. 2012; Bauchet 2013; Ostrom et al. 2013; Ostrom et al. 2014).

El pico de incidencia de estos tumores ocurre en adultos jóvenes entre los 35 y 44 años de edad (Pouratian and Schiff 2010). Sin embargo, entre un 8 y 10% de casos histológicamente confirmados ocurren en pacientes de edad superior a los 60 años (Kaloshi et al 2009; Schomas et al 2009). En relación a la edad media al diagnóstico, un dato importante a tener en cuenta es saber cómo definimos diagnóstico, ya que podemos encontrar una diferencia significativa dependiendo de si consideramos el diagnóstico histológico (fecha

de la intervención quirúrgica) o diagnóstico clínico o radiológico (fecha en que presenta el primer síntoma o la realización de la primera prueba de imagen). Por ejemplo, Capelle y cols, en una serie de 1.097 pacientes diagnosticados de GDBG, presenta una edad media al diagnóstico clínico de 37 años (rango, 4 – 75), mientras que la edad media al diagnóstico histológico fue de 44 años (rango, 18 – 76), observándose pues, una diferencia significativa de 7 años (Capelle et al 2013). Esta diferencia se puede explicar por la clásica actitud conservadora de “esperar y ver”, que hasta hace relativamente pocos años era la actitud más frecuente en pacientes jóvenes y asintomáticos diagnosticados de GDBG.

1.2.5 Factores de riesgo

Un factor de riesgo es aquello que incrementa la posibilidad de que una persona desarrolle una enfermedad. En las últimas décadas, diferentes estudios se han realizado con intención de identificar los principales factores de riesgo implicados en la génesis de los gliomas cerebrales; sin embargo, pocos factores han sido definidos de forma consistente. Esta falta de consistencia se considera que es debida, entre otras cosas, al limitado tamaño de las muestras en estudios individuales, así como a las diferencias existentes entre estudios en los pacientes, tipos de tumores y métodos de clasificación utilizados. Gracias a la aparición y esfuerzo de grandes consorcios, como Brain Tumor

Epidemiology Consortium (BTEC), estas limitaciones han podido ser superadas en parte, aportando resultados de gran valor epidemiológico.

1.2.5.1 Factores genéticos

El estudio de diferentes síndromes hereditarios y la evidencia de agregación familiar en determinados casos ponen de manifiesto una clara susceptibilidad genética en los gliomas. En los últimos años, múltiples mutaciones genéticas, relacionadas con un mayor riesgo de padecer un tumor cerebral han sido identificadas, sin embargo estas mutaciones se encuentran en una minoría de los pacientes diagnosticados de GDBG (Forst et al. 2014, Schwartzbaum et al. 2007). Los síndromes descritos, incluyendo el nombre de los genes y la localización del cromosoma son: neurofibromatosis tipo 1 (NF1, 17q11) y tipo 2 (NF2, 22q12); esclerosis tuberosa tipo 1 (TSC1, 9q34) y tipo 2 (TSC2, 16p13); Li-Fraumeni (TP53, 17p13) y síndrome de Turcot y hamartomas múltiples (APC, 5q21; hMLH1, 3p21.3; hMLH2, 2p22-21; PMS2, 7p22; PTEN, 10q23.3).

Aparte de los genes implicados en estos raros y complejos síndromes, no se han identificado con claridad otras alteraciones genéticas relacionadas con el desarrollo de tumores cerebrales. Con la publicación del Genoma Humano y los continuos avances derivados de ello es posible que pueda encontrarse algún gen asociado al desarrollo de tumores cerebrales esporádicos. Un interesante proyecto denominado Atlas del Genoma del

Cáncer está también catalogando los cambios genéticos en múltiples tumores, habiéndose descrito diferentes vías que podrían ayudar a explicar cómo se desarrollan y progresan (Malmer et al. 2002; Wangaryattawanich et al. 2015).

1.2.5.2 Factores étnicos

La incidencia de GDBG entre la población blanca casi duplica al número de casos diagnosticados entre la población negra. En particular, esta relación se acentúa en tumores de estirpe oligodendrogial, donde por ejemplo, los tumores mixtos se diagnostican casi tres veces más en población blanca que en la negra (Ostrom et al. 2014). En la actualidad, la causa de esta discrepancia racial se desconoce, puede deberse a un sesgo en el diagnóstico, alteraciones genéticas u otros factores aún desconocidos (Forst et al. 2014).

1.2.5.3 Radiaciones ionizantes

La exposición a altas dosis de radiaciones ionizantes se acepta como un claro factor causante de tumores cerebrales (Ron et al. 1988; Yohenara et al. 2004). La primera evidencia concluyente de esta relación la aportó un conocido estudio Israelí, en el que se realizó un seguimiento a niños que recibieron radioterapia para el tratamiento de la *tinea capitis*, con una dosis media de radiación cerebral desde 1 hasta 6 Gy (Ron et al. 1988; Werner et al. 1968). En este grupo se encontró un aumento del riesgo de padecer un tumor cerebral de hasta 10 veces superior a la población normal, siendo claramente dependiente

de la dosis recibida. Además, este riesgo se mantuvo elevado por un periodo superior a 30 años. Hoy en día, las principales fuentes de radiación ionizante provienen del campo de la salud, donde se utilizan para el diagnóstico o tratamiento de determinadas patologías, y del ámbito industrial. Algunos estudios muestran un aumento del riesgo de padecer un tumor cerebral hasta 7 veces superior tras el tratamiento con radioterapia de determinadas patologías oncológicas (Neglia et al. 2006). Sin embargo, no se ha encontrado una relación concluyente entre las radiaciones ionizantes procedentes de pruebas diagnósticas y la génesis de tumores cerebrales (Grayson 1996; Wrensch et al. 2000; Blettner et al. 2007). En cuanto al riesgo de padecer un tumor cerebral que supone la exposición laboral a radiaciones ionizantes no presenta una clara respuesta en la actualidad, puesto que, a pesar de que diferentes estudios de cohortes de trabajadores de la industria nuclear, radiólogos y técnicos de rayos han publicado la influencia que tiene la radiación ionizante en el riesgo de padecer de leucemia, no se ha abordado de forma específica el riesgo de tumores del SNC (Cardis et al. 1995; Wang et al. 1990; Doody et al. 1998).

1.2.5.4 Radiaciones no ionizantes

La relación entre la exposición a radiaciones no ionizantes y desarrollo de tumores cerebrales no ha quedado resuelta todavía. Especial interés tienen los campos electromagnéticos, entre los que se encuentran los que provienen

de los teléfonos móviles. Se sospecha que estas radiaciones podrían incrementar el riesgo, aunque los resultados de múltiples estudios llevados a cabo tanto en Estados Unidos como en Europa, no han encontrado una relación directa entre el uso de telefonía móvil y el desarrollo de gliomas cerebrales (Hepworth et al. 2006; Little et al. 2012; Swerdlow et al. 2011). Por tanto, esto sugiere que debemos esperar periodos de inducción más largos que los estudiados hasta el momento, que el riesgo es mucho menor que el descrito inicialmente en algunos estudios de casos-controles o, simplemente, la ausencia de cualquier asociación entre el uso del móvil y tumor cerebral (Deltour et al. 2012).

1.2.5.5 Otros factores

Factores como infecciones víricas (Winklhofer et al. 2000; Wrensch et al. 2005), el uso de fármacos antiinflamatorios (Scheurer et al. 2008; Ferris et al. 2012), hormonas exógenas (Samanic et al. 2008; Vinson et al. 2011) o factores dependientes del estilo de vida, como el hábito tabáquico (Benson et al. 2008), siguen estando en discusión. Resultados nada concluyentes se han obtenido en su relación con los gliomas cerebrales, siendo mínima la información específica publicada sobre los GDBG (Schlehofer et al. 2005).

Recientes estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre la presencia de alergias y el riesgo de padecer gliomas de alto y bajo grado; mostrando que los adultos diagnosticados de glioma cerebral presentaban

entre 1,5 y 4 veces menor riesgo de presentar cualquier tipo de alergia. Se establece, por tanto, una relación inversa entre IgE, marcador biológico de la atopia, y el riesgo de glioma. Además, se ha evidenciado que los pacientes diagnosticados de gliomas de alto y bajo grado con niveles elevados de IgE, presentan una supervivencia superior, estimada en 8 meses, que aquellos con niveles bajos (Wiemels et al. 2007; Wiemels et al. 2009; Linos et al. 2007). Sin embargo, a pesar de estos resultados, no queda claro si las alergias realmente protegen contra los gliomas, o si los gliomas tienen un efecto inmunosupresor inhibiendo la presencia de alergias (Brenner et al. 2007; Schwartzbaum et al. 2007).

1.3 Clínica

En la literatura se han descrito tres mecanismos fundamentales a través de los cuales los GDBG pueden producir signos o síntomas neurológicos: 1) infiltración directa del parénquima cerebral; 2) presión local ejercida por la masa tumoral, edema o hemorragia; 3) hipertensión endocraneal secundaria al efecto de masa tumoral o hidrocefalia secundaria (Pouratian et al. 2007). Generalmente, se considera que la infiltración directa del parénquima cerebral es la principal responsable de la clínica en la presentación de estos tumores; mientras que el efecto de masa local o hipertensión endocraneal suelen ser fenómenos que ocurren en fases más avanzadas de la enfermedad.

El inicio de los síntomas en los pacientes con GDBG puede producirse de forma sutil y progresiva, aunque en el 80% de los casos las crisis epilépticas son el primer signo diagnóstico de la enfermedad (Soffietti et al. 2010; Ruda et al. 2010; van Breemen et al. 2009; van den Bent et al. 2008; Chang et al. 2008a). Éstas se presentan con más frecuencia en tumores localizados a nivel cortical, particularmente en región frontal, temporal e insular/parainsular, y en las lesiones de estirpe oligodendroglial (Chang et al. 2008a). Aunque la aparición de crisis como único síntoma al diagnóstico había sido considerada como un factor de buen pronóstico, esta relación no ha sido confirmada en estudios posteriores (van Veelen et al. 1998; Youland et al. 2013). Tampoco se ha podido establecer una clara relación entre la severidad de las crisis al diagnóstico y el comportamiento tumoral (Soffietti et al. 2010). Sin embargo, sí que existe una clara evidencia científica en que el tratamiento inmediato de las crisis con antiepilépticos aumenta el tiempo hasta la recurrencia de las crisis, sin diferencias en la calidad de vida o complicaciones graves (Marson et al. 2005). En cambio, aquellos pacientes sin historia de crisis no obtienen beneficio del tratamiento profiláctico (Glantz et al. 2000; Tremont – Lukats et al. 2008). A pesar de la eficacia demostrada de los tratamientos antiepilépticos, en series recientes de GDBG se han descrito epilepsias farmacorresistentes hasta en un 49% de los casos (Chang et al. 2008a; Duffau et al. 2002a; Pallud et al. 2014). Por último, cabe destacar que la recurrencia de las crisis tras un control

inicial postquirúrgico se ha asociado a la progresión tumoral (Rogers et al. 1993; Chang et al. 2008a; Kurzwelly et al. 2010).

Otras manifestaciones clínicas, como déficits neurológicos o signos y síntomas de hipertensión endocraneal, han sido descritas, sin embargo esta forma de presentación en los GDBG es muy poco frecuente. De hecho, a lo largo de los últimos años un mayor porcentaje de los pacientes diagnosticados se encuentran asintomáticos, presentando una exploración neurológica normal, siendo cada vez más frecuentes los diagnósticos incidentales (Youland et al. 2013). 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 su calidad de vida. Por eso, en la actualidad, muchos autores insisten en realizar una evaluación neuropsicológica detallada utilizando índices de función cognitiva y calidad de vida (Taphoorn and Klein 2004; Teixidor et al. 2007; Tucha et al. 2000; Klein et al. 2012; Duffau 2013a). Los factores más importantes relacionados con los trastornos cognitivos en el momento del diagnóstico del tumor son la infiltración del tejido cerebral sano por la células tumorales, la epilepsia, el tratamiento antiepiléptico y los factores psicológicos (Soffietti et al. 2010; Duffau 2013a). Probablemente, una combinación de estos factores sea la responsable final de la disfunción cognitiva en la mayoría de los pacientes (Rueda et al. 2011).

1.4 Histología

Virchow, hacia el año 1846, identificó el tejido neuróglia, al que denominó sustancia unitiva de los nervios, pegamento nervioso, *nervenkitt* o neuroglia pensando en que servía de sostén o como materia intersticial de las células neuronales (Virchow 1846). En el año 1851, describe por primera vez los gliomas, tumores derivados de la neuroglía, diferenciándolos claramente de los sarcomas del SNC (Virchow 1864). Posteriormente, previa diferenciación de los astrocitos protoplásmicos y fibrosos (Stroebe 1895; Andriezen 1893), se describen los astrocitomas, bajo el nombre de *astroma* (Lenhossek 1895); mientras que no es hasta 35 años más tarde, tras el descubrimiento por Rio Hortega de los oligodendrocitos (del Rio Hortega 1917), que se definen los oligodendrogliomas (Bailey and Cushing 1926). Por último, en 1935 se identifican y definen los tumores mixtos u oligoastrocitomas, en los que se pone de manifiesto la coexistencia de astrocitos y oligodendrocitos, los cuales preservan sus características propias sin un claro predominio celular (Cooper 1935). Tras la definición de los principales grupos celulares, en 1937 se introduce el concepto de *astrocitoma diffusum*, en el que por primera vez se describe como estos tumores respetan perfectamente la estructura de las células y las fibras perilesionales a pesar de infiltrarlas (Elvidge 1937; Scherer 1940). Además, de forma pionera se propone un sistema para establecer el grado de agresividad tumoral, basado en las características histológicas de la

muestra, demostrando tener un importante valor pronóstico (Bailey and Cushing 1926; Kernohan 1949; Ringertz 1950). De esta manera, quedan firmemente establecidas las bases de la clasificación tumoral utilizada en la actualidad.

La primera clasificación de tumores del SNC de la OMS fue publicada en 1979 (Zülch 1979), con la intención de unificar los criterios de clasificación y gradación tumoral usados en todo el mundo, y así facilitar la aparición de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos de carácter internacional que permitieran aumentar el conocimiento de la patología. La actual clasificación histológica de la OMS, revisada por última vez en el 2007, se trata de la cuarta edición y es el sistema más aceptado y usado mundialmente (Louis et al. 2007). Esta clasificación, basada en características histopatológicas, mantiene la división de los gliomas difusos en astrocitomas, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas, asignándoles diferentes grados de malignidad de forma creciente: grado I (ausencia de atipia celular, anaplasia, mitosis, proliferación endotelial o necrosis); grado II (presencia únicamente de atipia celular); grado III (presencia de anaplasia o mitosis); y grado IV (presencia además de proliferación endotelial y/o necrosis). Por lo tanto, los oligodendrogliomas y oligoastrocitomas se dividen en grado II y grado III o anaplásicos; mientras que los astrocitomas presentan grado II, grado III o anaplásicos y grado IV o glioblastoma (GBM). Por definición, el término Glioma Difuso de Bajo Grado incluye los astrocitomas, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas de grado II.

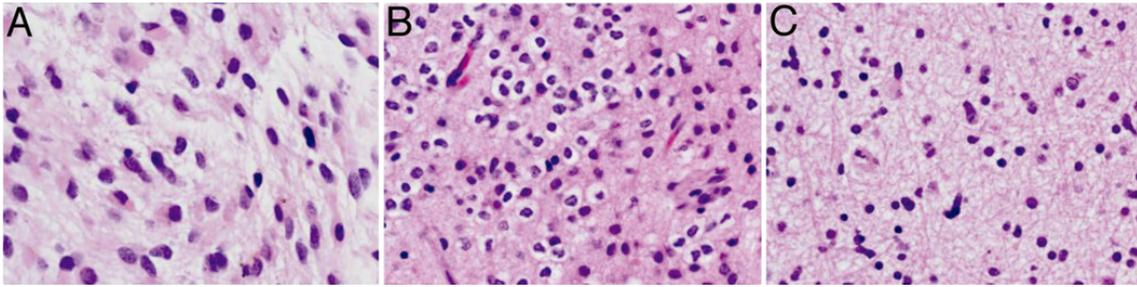


Figura 1. Imagen en la que se expone las principales características histológicas de los GDBG. Hematoxilina Eosina, magnificación original x 40 **(A)** astrocitoma, **(B)** oligodendroglioma y **(C)** oligoastrocitoma. Esta figura ha sido obtenida de (Sanai et al. 2011).

1.4.1 Astrocitoma

Los astrocitomas se subdividen en tres subtipos histológicos: fibrilares, protoplásmicos o gemistocíticos.

FIBRILAR: se trata de la variante más frecuente. Se observan fundamentalmente en los hemisferios cerebrales. Son tumores sólidos, de consistencia gomosa a la palpación, pudiendo presentar degeneración quística. Generalmente, tienen baja celularidad y mínima atipia. Los astrocitos fibrilares se visualizan de forma característica en un marco de matriz tumoral pobremente estructurada, microquística y con expresión difusa de proteína gliofibrilar ácida (GFAP). Pueden producir satelitosis cuando los astrocitos tumorales rodean a las neuronas (Russel and Rubinstein 1989).

PROTOPLÁSMICO: el subtipo más infrecuente. Localizado de forma habitual en corteza cerebral, siendo generalmente de consistencia más blanda que los astrocitomas fibrilares. Contiene astrocitos de cuerpo

pequeño, con algunos procesos, confiriéndoles una morfología estrellada, su expresión de GFAP es escasa. La degeneración mucoide y formaciones microquísticas con características frecuentes (Russel y Rubinstein 1989).

GEMISTOCÍTICO: la segunda variante más frecuente, representan el entre el 15 y 20% aproximadamente (Krouwer et al. 1991). Aunque estas lesiones se clasifican como grado II de la OMS, la presencia de un alto porcentaje de gemistocitos (>20%) se asocia a una supervivencia inferior. Por lo tanto, algunos autores se plantean la duda de si estas lesiones son en realidad una variante de astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS) (McLendon 1998). Histológicamente se caracterizan por presencia de astrocitos gemistocíticos, los cuales tienen un aspecto hinchado, con un contorno angulado y citoplasma intensamente eosinófilo. Además, expresan de forma consistente GFAP.

1.4.2 Oligodendroglioma

Estos tumores afectan principalmente al córtex y sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. La consistencia es sólida, aunque pueden presentar áreas de degeneración mucoide, e incluso quística, además, frecuentemente presentan focos de calcificación. La imagen microscópica viene definida por células de núcleo central redondo, con membrana nuclear bien definida y citoplasma claro, conformando las características células en huevo frito. Esta

típica imagen en huevo frito es producida por un artefacto de la fijación celular en formalina y puede no estar presente en muestras congeladas, sucias o fijadas rápidamente (Coca and Vaquero 1999).

1.4.3 Oligoastrocitoma

Se tratan de una categoría claramente reconocida de GDBG, pero están pobremente definidos, ya que, en gran medida dependen de la subjetividad del neuropatólogo. Histológicamente se definen por una mezcla de células, por un lado, con características propias de los oligodendrogliomas y, por otro lado, propias de los astrocitomas difusos. Generalmente, esta celularidad se entremezcla (forma difusa), pero de forma ocasional podemos encontrar un patrón bifásico con áreas yuxtapuestas de oligodendrogliomas y astrocitomas difusos (forma bifásica o compacta). Puede haber microcalcificaciones y degeneración microquística.

1.4.4 Controversias de la clasificación histológica de la OMS. Factores moleculares.

La clasificación histológica de la OMS se ha convertido en la principal base de sustentación para la estratificación pronóstica de los pacientes y para la realización de escalas de riesgo y de guías terapéuticas (Olar et al. 2015). Sin embargo, es importante ser conscientes de las limitaciones inherentes a

esta clasificación. Por un lado, presenta una alta variabilidad interobservador, reduciendo de forma significativa su reproducibilidad, de hecho, se han llegado a publicar discrepancias de hasta el 48% en el diagnóstico de las mismas muestras valoradas por diferentes especialistas en anatomía patológica (Coons et al. 1997; Bruner et al. 1997). Esta elevada discrepancia se puede explicar por un alto grado de subjetividad, por ejemplo, la designación de grado III, en lugar de grado II, depende de la presencia de mitosis en la muestra, sin embargo, no queda definido el número exacto a partir del cual será clasificado como grado III (Louis et al. 2007; Olar et al. 2015). De igual manera, en los oligoastrocitomas no se especifica qué porcentaje de componente astrocitario y oligodendrogial es necesario para realizar el diagnóstico, quedando a expensas del criterio del patólogo que analiza la muestra. Por otro lado, la clasificación de la OMS no diferencia entre las células tumorales y las células del parénquima cerebral infiltradas por el tumor, asumiendo así que los tumores presentan un comportamiento homogéneo. Sin embargo, el comportamiento de los GDBG es infiltrativo y heterogéneo, dato aceptado por la OMS, pero que no queda reflejado de forma adecuada en la interpretación de las muestras mediante el uso de su clasificación (Rigau 2013). Finalmente, es importante reseñar que la clasificación de la OMS no tiene en cuenta ningún dato clínico, ni radiológico de las muestras estudiadas.

Este breve resumen de las principales limitaciones de la actual clasificación de la OMS, nos hace ser conscientes de que no refleja de forma

exhaustiva ni la biología del tumor, ni el pronóstico del paciente. Tumores de pacientes diferentes con histología superponible valorada con el microscopio, pueden presentar un comportamiento biológico y un pronóstico vital totalmente distinto (Vitucci et al. 2011; Yan et al. 2012). En la actualidad, la definición de las características moleculares propias de cada tumor, nos permite realizar una clasificación dotada de mayor capacidad predictiva que la clasificación histológica de la OMS por sí sola (Phillips et al. 2006; Gravendeel et al. 2009; Gorovets et al. 2012). Diferentes marcadores moleculares han sido relacionados con la supervivencia global de pacientes diagnosticados de GDBG: 1) deleciones combinadas en los cromosomas 1p y 19q (Houillier et al. 2010; Jenkins et al. 2006); 2) mutaciones en los genes que codifican la isocitrato deshidrogenasa 1 y 2 (IDH1 e IDH2) (Houillier et al. 2010; Wrensch et al. 2007); 3) la metilación del gen de la O⁶-metilguanina – ADN metiltransferasa (MGMT) (Houillier et al. 2010); 4) mutación o deleción en p53, aunque esta última alteración ha sido estudiada con resultados inconsistentes (Houillier et al 2010; Egan et al 2012; Hartman et al 2011).

1.5 Neuroimagen

1.5.1 Resonancia Magnética

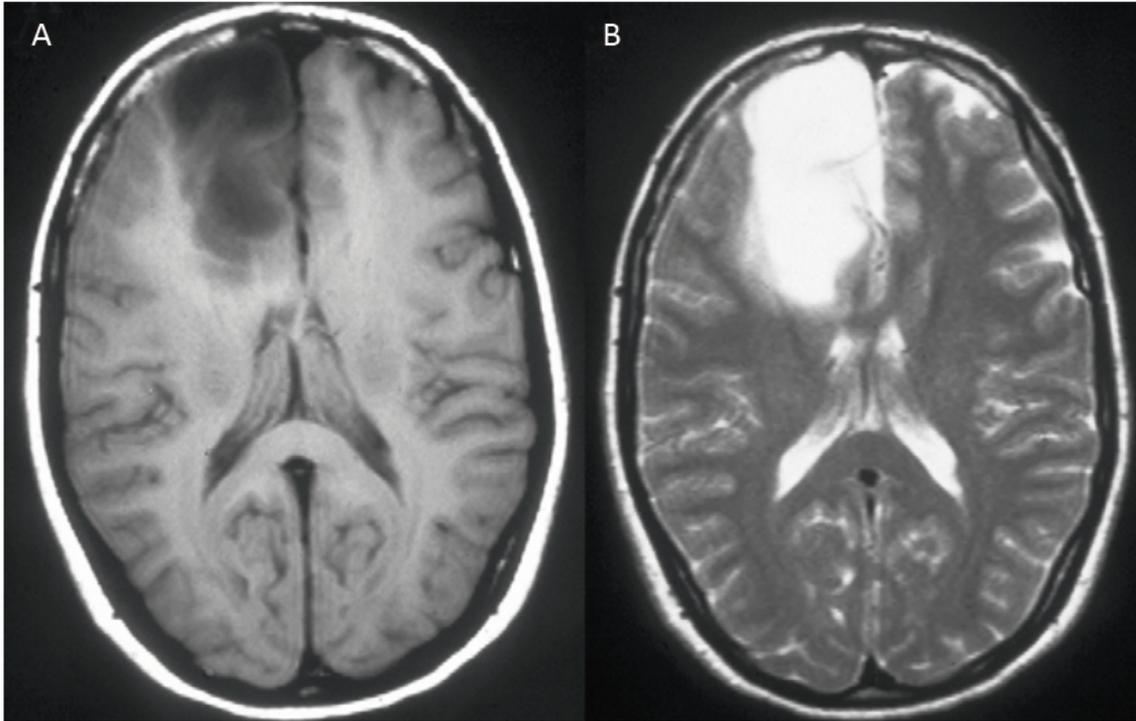


Figura 2. (A) Imagen de RM potenciada en T1 mostrando una lesión hipointensa sin evidencia de captación de contraste; (B) Imagen de RM potenciada en T2 mostrando una lesión claramente hiperintensa respecto al tejido cerebral circundante. Estas imágenes representan la imagen típica de un GDBG.

En la actualidad, la resonancia magnética (RM) convencional se considera la prueba de imagen de referencia para la identificación y el diagnóstico de los GDBG. Asimismo, es la técnica de elección para planificar los tratamientos a realizar (cirugía y radioterapia) y monitorizar su respuesta (Sanders 1999; Sanai et al. 2011; Guillevin et al. 2014). La secuencias

potenciadas en T2 y FLAIR (por sus siglas en inglés: *Fluid Attenuation Inversion Recovery*) son las que mejor delimitan los márgenes del tumor. La imagen característica de un GDBG es una lesión intraaxial, con una señal homogénea de baja intensidad en las secuencias potenciadas en T1 y de alta intensidad en las secuencias potenciadas en T2 y FLAIR, sin captación de contraste endovenoso, con mínimo efecto de masa y sin edema periférico asociado (Soffietti et al. 2010; Vergani et al. 2011). En cuanto a su ubicación, el epicentro de los astrocitomas se localiza de forma típica en la sustancia blanca, mientras que los oligodendrogliomas pueden estar localizados más superficialmente, pudiendo generar expansión de la circunvolución adyacente de forma ocasional. (Sanai et al. 2011). Sin embargo, ninguno de estos signos es patognomónico, ya que se han descrito GDBG con importante edema y efecto de masa asociado, con señal heterogénea debido a la presencia de quistes y/o calcificaciones en su interior, localizaciones aberrantes, e incluso, con captación de contraste, hallazgo observado hasta en el 48% de estos tumores (Kerth et al. 1997; Ginsberg et al. 1998; Pallud et al. 2009; Soffietti et al. 2010). Por otro lado, varias series han demostrado que hasta un tercio de las lesiones que no captan contraste son, en realidad, gliomas de alto grado, siendo este un fenómeno a sospechar sobre todo en pacientes de edad avanzada (Barker et al. 1997; Ginsberg et al. 1998; Frazier et al. 2010). Por lo tanto, es importante tener en cuenta que aunque la RM convencional sigue siendo el método más utilizado para el diagnóstico diferencial de los tumores

cerebrales, la posibilidad de establecer un diagnóstico erróneo ante una lesión no captante de contraste es elevado, ya que, por ejemplo, la tasa de falos positivos para lesiones consideradas típicas de GDBG puede llegar a ser hasta del 50% (Kondziolka et al. 1993; Pouratian et al. 2007). Además, la sensibilidad global de la RM convencional para la clasificación y gradación de los gliomas es limitada, oscilando entre el 55 y el 83% (Bonavita et al. 1999; Smith and Stewart 2002; Law et al. 2003; Bulakbasi et al. 2004).

A lo largo de la última década, el diagnóstico por imagen ha presentado avances significativos, mejorando de forma considerable la precisión en la clasificación prequirúrgica de los gliomas cerebrales. La espectroscopía por resonancia magnética (ERM), esencialmente protónica, y la resonancia potenciada en difusión y perfusión (DWI y PWI, respectivamente, por sus siglas en inglés *diffusion-weighted imaging* y *perfusion-weighted imaging*), consideradas como técnicas de resonancia magnética avanzadas, han contribuido a una mejora global en la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico prequirúrgico y control evolutivo de los gliomas (Cha et al. 2003;Guillevin et al. 2011; Law et al. 2003; Plotkin et al. 2004; Costalat et al. 2012).

La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) permite identificar la distribución y niveles de los metabolitos celulares en tejidos vivos, de forma no invasiva. Generalmente, en el espectro cerebral se identifican cinco clases de moléculas: N-acetilaspártato (NAA), colina y sus derivados, incluyendo

fosfocolina y glicerofosfocolina, creatina y derivados (fosfocreatina), lactato y lípidos (Sanai et al. 2011). Los resultados obtenidos en los últimos años, han permitido definir diferentes patrones espectrales que se han correlacionado con la histopatología, inmunohistología y biología molecular tumoral, que nos permiten estimar de forma no invasiva el diagnóstico y grado histológico, la densidad celular, la agresividad y la infiltración tumoral, generando una valiosa información con claras implicaciones en el manejo y seguimiento de los pacientes (Folkman 1974; Tedeschi et al. 1997; Czernicki et al. 2000; Isobe et al. 2002; Pirzkall et al. 2002; Chawla et al. 2007). Por ejemplo, un elevado pico de colina pone de manifiesto un área de alta densidad y proliferación celular, dato que nos puede ayudar a seleccionar un área de mayor rentabilidad diagnóstica en la planificación de una biopsia estereotáxica (Chang et al. 2009). Otros patrones espectrales, que incluyen además de la colina, el NAA, el lactato y los lípidos, han demostrado guardar una fuerte relación con índices elevados de Ki-67, altamente sugestivos de un comportamiento más agresivo del tumor (Castillo et al. 1996; Shin et al. 2002; Cha et al. 2003; Law et al. 2006; Guillevin et al. 2008). Además, la ERM ha demostrado tener un gran valor no sólo en la valoración pre-terapéutica, sino que también en el seguimiento posterior, ya que parece ser de utilidad en la discriminación entre radionecrosis versus progresión tumoral, y en la valoración del efecto de la quimioterapia sobre el tumor, particularmente tras el uso de temozolomida (TMZ) (Schlemmer et al. 2002; Matsusue et al. 2010; Zhou et al. 2011; Byrne

2004; Guillevin et al. 2011).

Por otro lado, numerosos estudios han demostrado que la determinación del volumen de sangre cerebral relativo (VSCr), calculado mediante RM de perfusión, se correlaciona adecuadamente con la agresividad tumoral y la supervivencia del paciente (Law et al. 2006; Danchaivijitr et al. 2008). Valores iniciales de VSCr superiores a 1,7 han sido correlacionados de forma negativa con la supervivencia y periodo libre de progresión, siendo de 4 a 5 veces menor que en aquellos pacientes con valores por debajo de 1,7 (Law et al. 2008; Caseiras et al. 2010). Sin embargo, la discriminación entre astrocitomas y oligodendrogliomas, a pesar de apreciarse diferencias en los valores de VSCr, no parece ser concluyente, ya que los resultados varían considerablemente dependiendo de los estudios consultados (Yang et al. 2002; Xu et al. 2005; Callot et al. 2007).

El análisis del movimiento de las moléculas de agua en el tejido cerebral, valorado mediante técnicas de difusión, aporta conocimiento sobre la composición, estructura y organización de dicho tejido. Los parámetros cuantitativos derivados del estudio de la difusión del agua son el Coeficiente de Difusión Aparente (ADC, por sus siglas en inglés: *Apparent Diffusion Coefficient*) y la Fracción de Anisotropía (FA). Recientes estudios han sugerido que las modificaciones en el ADC dentro de una lesión permiten discriminar entre los diferentes subtipos histológicos de los GDBG (Khayal et al. 2009; Khayal and Nelson 2009; Bian et al. 2010). También facilita la diferenciación

entre los gliomas recurrentes con progresión histológica y aquellos sin progresión. Además, el estudio de la difusión de las moléculas de agua mediante técnicas de RM es la base para la tractografía por imagen por tensor de difusión (DTI, por sus siglas en inglés: *Diffusion Tensor Imaging*), técnica que nos permite la disección in vivo de los fascículos de sustancia blanca subcortical y estudiar su relación con una lesión ocupante de espacio en el SNC (Jellison et al. 2004). La tractografía por DTI será comentada con más detalle en un próximo apartado de este mismo trabajo.

1.5.2 Tomografía por emisión de positrones (PET)

En la actualidad, la tomografía por emisión de positrones o PET (por sus siglas en inglés: *Positron Emission Tomography*) proporciona una valiosa información adicional sobre el metabolismo tumoral, útil en numerosas situaciones de la práctica clínica habitual. El trazador más ampliamente utilizado es la Fluorodesoxiglucosa (FDG), el cual nos permite estudiar in vivo el metabolismo de la glucosa, generalmente aumentado en los procesos neoplásicos, donde tenemos un aumento de la demanda energética (Fowler and Ido 2002). Sin embargo, de forma característica, los GDBG presentan una baja captación de la FDG, no así los gliomas de grado superior, lo que permite, por una parte, establecer una clara correlación con el grado histológico y pronóstico del paciente, además de detectar áreas de transformación maligna en los GDBG, siendo de gran utilidad en su control evolutivo (Padma et al.

2003; Chen 2007). Aunque, por otra parte, la ausencia de captación limita el PET con FDG en la delineación de los GDBG respecto del resto de tejido cerebral normal (Langen et al. 2013).

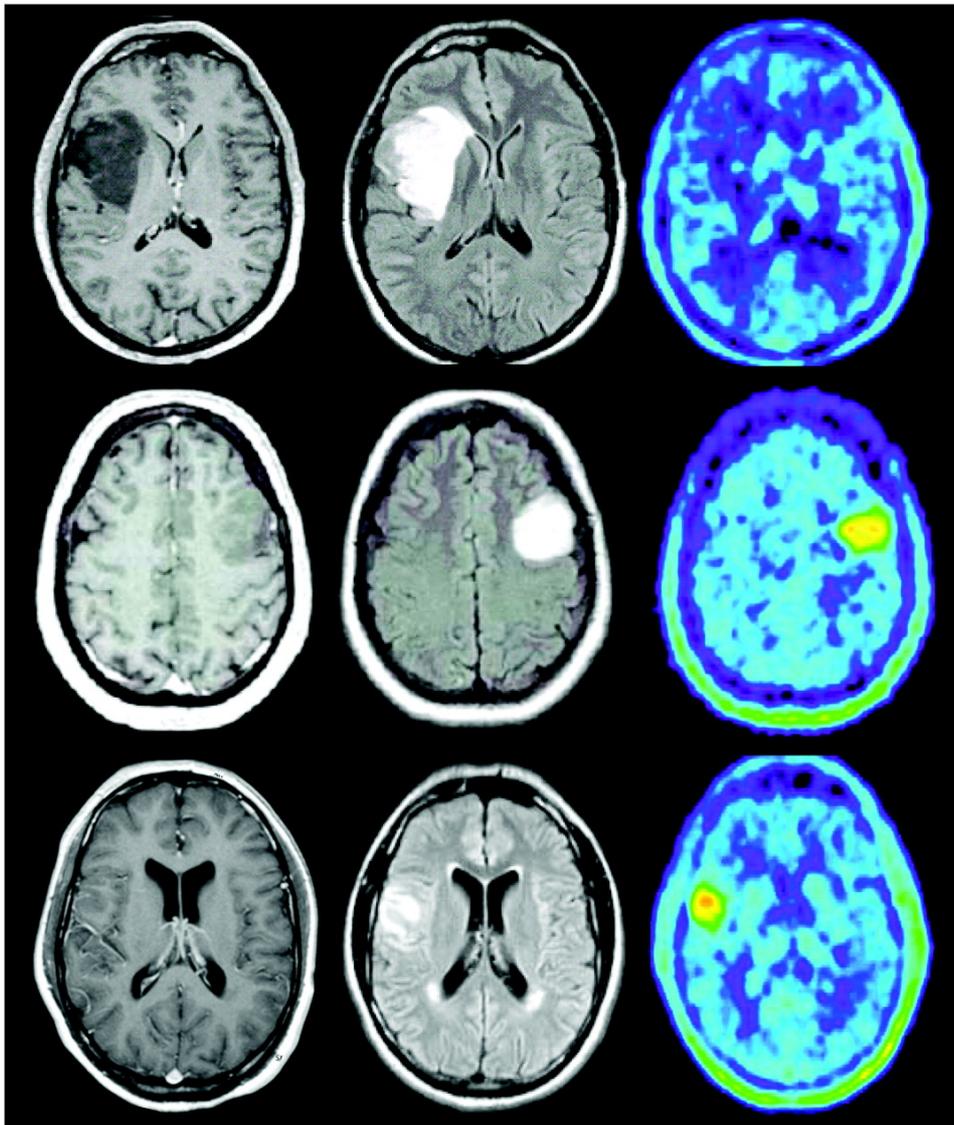


Figura 3. En la figura se representan diferentes casos de GDBG en los que se aprecian diferentes patrones de captación mediante imágenes de PET con ^{18}F -FET. En la fila de la derecha se presentan RM potenciadas en secuencia T1 más administración de contraste, en la fila de en medio RM con secuencia FLAIR y en la fila de la derecha las imágenes de PET con ^{18}F -FET. Esta figura ha sido obtenida de (Floeth et al. 2007)

Los aminoácidos radiomarcados son, en el momento actual, los trazadores más prometedores para el estudio de los GDBG mediante PET, ya que han permitido superar algunas de las limitaciones propias de la FDG. Esto es debido, en parte, a su mayor vida media, a que atraviesan la barrera hematoencefálica fácilmente, sin necesidad de lesión de la misma, y a que el consumo de estos aminoácidos por el tejido nervioso normal es muy bajo, pudiendo delimitar con precisión los tumores cerebrales (Floeth et al. 2007; Singhal et al. 2008). Por lo que el uso del PET con aminoácidos radiomarcados presenta un amplio abanico de potenciales aplicaciones clínicas. Por ejemplo, en el momento del diagnóstico, pueden facilitar una estimación pronóstica y ayudar en la elaboración de una estrategia terapéutica, ya que pueden ayudar en la selección de áreas para la obtención de biopsias y, además, aportar información sobre la extensión tumoral, facilitando la planificación quirúrgica y/o radioterápica (Goldman et al. 1997; Pirotte et al. 2004; Pauliet et al. 2005; Rapp et al. 2012). En fases más avanzadas de la enfermedad, el PET con aminoácidos permite monitorizar la respuesta al tratamiento, detectar de forma precoz una recurrencia tumoral y diferenciar la recurrencia de los cambios secundarios al tratamiento (Rachinger et al. 2005; Terakawa et al. 2008; Singhal et al. 2008; Wyss et al. 2009). La metionina y la tirosina son los dos aminoácidos con mejor perfil para el estudio de los gliomas cerebrales. Sin embargo, las características de producción y transporte de ambos marcadores, hacen que por el momento solamente la tirosina pueda ser ampliamente

aplicada a la práctica clínica habitual, siendo comparable con el uso de la FDG (Wester et al. 1999; Hamacher and Coenen 2002; Langen et al. 2006).

1.6 Historia natural

Clásicamente, en la literatura internacional, una gran mayoría de autores han considerado los GDBG como lesiones estables y de comportamiento benigno, manteniendo un mismo volumen tumoral en el seguimiento a largo plazo (Roselli et al. 1990). Sin embargo, en los últimos años este principio ha sido refutado, ya que varios trabajos han demostrado que todos los GDBG presentan un crecimiento lento pero constante y que con el tiempo se transforman en tumores malignos (Berger et al. 1994; Mandonnet et al. 2003; Pallud et al. 2006; Ricard et al. 2007; Rees et al. 2009; Pallud et al. 2013). Este constante crecimiento ha sido objetivado tanto en pacientes sintomáticos, como en aquellos diagnosticados de forma incidental, sin apreciarse diferencias significativas en las tasas de crecimiento calculadas en ambos grupos (Pallud et al. 2010; Potts et al. 2012). De forma global, se ha estimado una tasa de crecimiento media de ± 4 mm/año, evidenciado una interesante correlación entre la tasa de crecimiento tumoral y la supervivencia de los pacientes. De manera que supervivencias de 253, 210, 91 y 75 meses se correlacionan con tasas de crecimiento < 4 mm/año, $4 - 8$ mm/año, $8 - 12$ mm/año y > 12 mm/año, respectivamente (Pallud et al. 2013). Además, también se ha

observado que un incremento en la tasa de crecimiento tumoral previamente calculada predice la transformación maligna de la lesión (Mandonnet et al. 2003; Ricard et al. 2007; Rees et al. 2009). Ante estos hallazgos, en la actualidad, se considera que la tasa de crecimiento es un marcador fiable y no invasivo del comportamiento biológico de estos tumores, por lo que algunos autores recomiendan realizar una estimación de la velocidad de crecimiento del tumor antes de empezar ningún tratamiento (Mandonnet et al. 2003; Pallud et al. 2006; Rees et al. 2009; Rueda et al. 2011). Por último, es importante destacar que no se recomienda hacer la estimación de la tasa de crecimiento mediante simple inspección visual de las secuencias de RM, ya que es un método subjetivo y altamente impreciso, de hecho, se ha estimado que la inspección visual de la RM es incapaz de detectar cambios en el volumen inferiores al 20% (Rees et al. 2009). En la actualidad, se recomienda realizar el cálculo de la tasa crecimiento tumoral mediante el uso de métodos de estimación del volumen tumoral, siendo la segmentación tridimensional de las imágenes de RM utilizando un programa informático, el método de mayor precisión (Mandonnet et al. 2008; Smith et al. 2008). Aunque se puede realizar una estimación aproximada del volumen multiplicando los tres diámetros máximos del tumor y dividiéndolos entre 2: $(a \times b \times c) / 2$ (Mandonnet et al. 2008).

Los GDBG se caracterizan además por presentar un crecimiento infiltrativo con progresiva invasión del tejido nervioso circundante,

especialmente de los fascículos subcorticales, ya que las células tumorales migran a lo largo de las fibras de sustancia blanca (Yasargil 1994; Giese and Westphal 1996; Mandonnet et al. 2006; Chen et al. 2010). Sin embargo, a pesar de que con frecuencia estos tumores se localizan en áreas elocuentes o paraelocuentes, una mayoría de los pacientes presentan una exploración neurológica normal (Berger et al. 1994, Duffau and Capelle 2004). Esto se justifica, por que el lento crecimiento del glioma permite preservar la función dentro de la masa tumoral, o bien, gracias al fenómeno de plasticidad cerebral, por el que el cerebro puede reubicar las funciones a medida que se produce la invasión de los tejidos (Ius et al. 2011; Duffau 2014). La introducción del concepto de plasticidad cerebral ha modificado radicalmente el manejo de los pacientes afectados por GDBG, aumentando de forma significativa las indicaciones quirúrgicas de las lesiones localizadas en áreas funcionales que clásicamente se consideraban inoperables (Duffau 2005; Duffau 2012; Duffau 2013b). No obstante, la plasticidad cerebral afecta de forma desigual a las diferentes estructuras del SNC, donde la sustancia blanca ha mostrado menor capacidad para la reubicación de sus funciones (Mandonnet et al. 2007; Ius et al. 2011). Por lo que, por un lado, la difusión tumoral a través de las fibras de sustancia blanca puede inducir déficits neurocognitivos, secundarios, al menos en parte, a un síndrome de desconexión (Pallud et al. 2014); mientras que, por otro lado, la persistencia de función en los haces de fibras subcorticales

invadidos por tumor es considerado uno de los principales factores limitantes a la hora de plantear la resección tumoral (Duffau 2012).

Por último, teniendo en cuenta la evolución clínica y radiológica de los pacientes diagnosticados de GDBG, podemos hablar de tres fases claramente diferenciadas que caracterizan la historia natural de esta enfermedad: fase silente o asintomática, fase sintomática y fase de transformación maligna.

Fase silente o asintomática. Denominado periodo “oculto” del tumor, que va desde su nacimiento biológico hasta su diagnóstico clínico, generalmente por crisis comiciales. Debido a la dificultad para diagnosticar a los pacientes durante esta fase, no se conoce con claridad el comportamiento tumoral, ni la duración de este periodo. Aunque, gracias al aumento de casos diagnosticados de forma incidental en los últimos años, los cuales suponen entre 3 y 4.9% de los casos, se ha evidenciado que los GDBG en esta fase presentan un crecimiento radiológico similar al que presentan en la fase sintomática. Por lo que conociendo la velocidad de crecimiento durante el periodo sintomático, se puede llegar a estimar la duración de la fase silente, y por consiguiente, la fecha del nacimiento biológico del tumor (Olson et al. 2000; Bauchet et al. 2007; Pallud et al. 2010; Potts et al. 2012; Pallud and Mandonnet 2012).

Fase sintomática. El principal síntoma diagnóstico en estos pacientes son las crisis comiciales. Frecuentemente, presentan una exploración neurológica anodina; sin embargo, como ya hemos comentado, recientes

estudios neuropsicológicos han demostrado que un porcentaje muy elevado de pacientes presentan alteraciones cognitivas que pueden condicionar de forma significativa su calidad de vida (Taphoorn and Klein 2004; Teixidor et al 2007; Tucha et al 2000). Se estima que esta fase tiene una duración media de unos 7 años (Wessels et al. 2003; Walker et al. 2003).

Fase de transformación maligna. El tumor evoluciona hacia un glioma de alto grado. El aumento de grado histológico se asocia con frecuencia a un empeoramiento del estado clínico del paciente (aparición de focalidad neurológica, empeoramiento de las crisis comiciales, etc.). Aunque la aparición de esta fase es impredecible, se han descrito varios factores de riesgo predictores de una inmediata transformación anaplásica, como el aumento de la velocidad de crecimiento tumoral previamente calculada mediante RM. De forma inevitable todos los GDBG presentan una transformación maligna, con una duración media de esta fase de unos 3 años, hasta derivar en el fallecimiento del paciente (Duffau 2013b; Pallud et al. 2013).

Por lo tanto, teniendo en cuenta los conocimientos actuales sobre la historia natural de esta enfermedad, los GDBG no deberían ser considerados un tumor benigno.

1.7 Factores pronósticos

La gran variabilidad en la supervivencia individual de los pacientes diagnosticados de GDBG, viene determinada por una combinación de factores clínicos, radiológicos, histopatológicos y moleculares. En los últimos años, diferentes estudios, en su mayoría retrospectivos, han reconocido múltiples factores espontáneos con un claro significado pronóstico (Lote et al. 1997; Pignatti et al. 2002; Brown et al. 2004; Daniels et al. 2011; Tanaka et al. 2015). El reconocimiento de estos factores ha facilitado la elaboración de diferentes escalas de puntuación pronóstica, las cuales nos permiten identificar a los pacientes con mejor respuesta al tratamiento y, por lo tanto, un pronóstico más favorable (Pignatti et al 2002; Chang et al 2008b; Daniels et al 2011).

1.7.1 Edad

La edad avanzada es un claro factor de mal pronóstico en esta enfermedad, siendo los 40 años la edad de corte establecida por la mayoría de estudios (Leighton et al. 1996; Lote et al. 1997; Lebrun et al. 2004). Este peor pronóstico en pacientes de mayor edad, parece estar justificado por un comportamiento biológico más agresivo del tumor, ya que se ha evidenciado un mayor índice proliferativo y mayor tendencia a la malignización en tumores diagnosticados en pacientes mayores de 40 – 45 años (Shafqat et al. 1999). Además, también se ha demostrado que la presencia gemistocitos, los cuales

confieren una mayor agresividad a la lesión, aumentan con la edad (Westegaard et al. 1993). Por otra parte, la reticencia a hacer grandes resecciones en pacientes mayores podría contribuir a un peor pronóstico en este grupo de pacientes.

1.7.2 Histología

De forma global, los oligodendrogliomas presentan mejor pronóstico que los astrocitomas, habiéndose objetivado un tiempo de vida media entre 5 y 10 años superior (Leighton et al. 1997; Shaw et al. 2002; Pignatti et al. 2002). Entre los astrocitomas, la variante histológica más agresiva y, por tanto, con peor pronóstico vital es la gemistocítica, de hecho, algunos autores consideran esta variante un grado histológico superior (Krouwer et al. 1991).

La dificultad para predecir el pronóstico de los GDBG mediante técnicas histológicas convencionales ha favorecido que la determinación de marcadores de proliferación celular, en especial Ki-67, se convierta en un proceso rutinario en la caracterización de estos tumores. Numerosos estudios han demostrado una relación inversamente proporcional entre los índices de Ki-67 (>3 – 6%) y la supervivencia del paciente, aunque aún no se ha definido una cifra con valor pronóstico independiente (Montine et al. 1994; Mc Keever et al. 1997; Fisher et al. 2002). Además, a pesar de la consistencia de esta relación, siguen sin resolverse algunos puntos problemáticos, como determinar la mejor técnica para su medición, la subjetividad interobservador, la heterogeneidad de los

índices dentro de una misma lesión y la variabilidad entre los puntos de corte utilizados en diferentes estudios (Rudà et al. 2013)

1.7.3 Clínica

Muchos trabajos han confirmado que la presentación clínica es un importante factor pronóstico, de manera que aquellos pacientes diagnosticados tras crisis epilépticas aisladas, sin déficits neurológicos asociados y con buen estado funcional parecen presentar mejor pronóstico que aquellos pacientes en los que no se cumplen estas circunstancias (Soffietti et al. 1998; van Veelen et al. 1998; Pignatti et al. 2002). Esto es así, en parte, porque los pacientes diagnosticados tras crisis comiciales aisladas tienden a ser más jóvenes y con lesiones de menor tamaño (Smith et al. 1991; Lote et al. 1998; Ruda et al. 2010). Por otro lado, la larga duración de los síntomas antes del diagnóstico se considera como un factor predictor independiente del tiempo de recurrencia tumoral (Chaichana et al. 2010).

Como ya hemos comentado, a pesar de que la mayoría de pacientes presentan una exploración neurológica anodina, un porcentaje elevado de los pacientes presentan alteraciones cognitivas que condicionan su estilo de vida. Recientes estudios han demostrado que las alteraciones cognitivas, valoradas mediante mini-mental state examination (MMSE), son un importante factor predictor de mal pronóstico en la progresión tumoral y supervivencia global de los pacientes (Brown et al. 2004; Daniels et al. 2011).

1.7.4 Neuroimagen

Algunos hallazgos en la radiología convencional tienen un valor pronóstico muy importante y bien definido. Por ejemplo, un tamaño tumoral por encima de 4 – 6 cm de diámetro y que el tumor cruce la línea media son dos características asociadas de forma independiente a una progresión tumoral más rápida y una supervivencia global menor (Pignatti et al. 2002; Chang et al. 2008b; Shaw et al. 2008). Volúmenes tumorales, medidos con resonancia magnética, superiores a 20 ml están asociados a peor pronóstico (Berger et al. 1994; Kreth et al. 1997; Smith et al. 2008). Las tasas de crecimiento tumoral presentan una relación inversa con la supervivencia de los pacientes; además, un incremento en la tasa de crecimiento previamente calculada predice un aumento del riesgo de transformación maligna inminente (Mandonnet et al. 2003; Ricard et al. 2007; Rees et al. 2009; Pallud et al. 2013). Finalmente, no queda clara la relación existente entre la captación de contraste y el pronóstico de estas lesiones, dado que diferentes estudios han dado resultados dispares y no concluyentes. Sin embargo, la captación nodular y la aparición progresiva de captación de contraste a lo largo de la evolución tumoral sí parecen estar asociados a un peor pronóstico (McCormack et al. 1992; Philippon et al. 1993; Leighton et al. 1997; Lebrun et al. 2004; Chaichana et al. 2009; Pallud et al. 2009).

De igual manera, las técnicas avanzadas de RM pueden aportar información complementaria dotada de un importante valor pronóstico.

Algunos artículos han publicado que niveles normales de creatinina/fosfocreatina, medidos mediante ERM, aportan información pronóstica en relación al tiempo libre de progresión de la enfermedad y del riesgo de aumento de grado histológico de la lesión (Hattingen et al. 2008), mientras que la presencia de lactatos y lípidos se asocia a un comportamiento más agresivo del tumor (Guillevin et al 2008). Por otro lado, la determinación del VSCr se correlaciona de forma adecuada con el comportamiento tumoral en los astrocitomas, no así en los oligodendrogliomas, ya que estos tumores presentan de base abundante vascularización sin una clara significación pronóstica. De manera que niveles bajos de VSCr se asocian a periodos libres de progresión y supervivencias globales más largas en los astrocitomas de bajo grado, no así en los oligodendrogliomas (Law et al. 2008; Caseiras et al. 2010;), mientras que un aumento de VSCr a lo largo del tiempo precede a la transformación maligna de la lesión (Danchaivijitr et al. 2008).

1.7.5 Tomografía por emisión de positrones

Como ya hemos comentado con anterioridad, el PET con aminoácidos radiomarcados presenta un perfil muy prometedor para el estudio de los GDBG, superando las limitaciones propias de la FDG. A nivel pronóstico, tanto la metionina como la tirosina, tienen un valor similar, ya que en ambos una baja captación del trazador se asocia a supervivencias más largas y, al contrario, la presencia de un foco hipercaptante se asocia a una progresión tumoral más

rápida y a una menor supervivencia (De Witte et al. 2001; Ribom et al. 2001; Floeth et al. 2007).

1.7.6 Genética molecular

Los oligodendrogliomas son los tumores cerebrales en los que por primera vez se demostró la utilidad clínica terapéutica y pronóstica del estudio genético (Smith et al. 2000). Aproximadamente, entre el 40 y 90% de los oligodendrogliomas presentan una delección de 1p y/o 19q lo que ha permitido definir subgrupos de oligodendrogliomas con diferencias en cuanto al pronóstico y respuesta al tratamiento, puesto que esta anomalía se asocia a un aumento de la supervivencia global y una mayor sensibilidad al tratamiento oncológico (Smith et al. 2000; Jenkins et al. 2006; Kaloshi et al. 2007; Daniels et al. 2011). La delección 1p/19q también puede estar presente en el resto de GDBG, donde se asocia a una mejor supervivencia, pero sólo en aquellos casos tratados con TMZ (Kaloshi et al. 2007; Ricard et al. 2007). El mecanismo a través del cual la pérdida de 1p/19q afecta el pronóstico y la sensibilidad al tratamiento es desconocida.

La metilación del promotor de MGMT en GDBG se asocia a una mejor supervivencia global, dado que confiere mayor quimiosensibilidad a estos pacientes, alterando su respuesta a la TMZ (Hartmann et al. 2011; Ochsenbein et al. 2011; Tanaka et al. 2015). Sin embargo, este mismo cambio se considera

un factor de mal pronóstico en los astrocitomas tratados únicamente con cirugía (Komine et al. 2003).

La mutación de IDH-1 en los GDBG se considera como el factor pronóstico más importante en la actualidad. Se ha demostrado que los pacientes sin esta mutación (30 – 40%) presentan peor pronóstico que aquellos que sí la presentan (60 – 70%); además, los pacientes portadores de esta mutación se muestran significativamente más sensibles a la TMZ (Sanson et al. 2009; Houillier et al. 2010; Metellus et al. 2010; Hartmann et al. 2011; Tanaka et al. 2015).

La relevancia de la mutación del gen TP53 (codifica la proteína p53) para el tratamiento y pronóstico de los pacientes con GDBG se mantiene controvertida, puesto que a pesar de que algunos estudios la han considerado un factor independiente de mal pronóstico (Stander et al. 2004), otros trabajos no han podido confirmar dicha teoría (Hartmann et al. 2011). Sin embargo, a pesar que de forma aislada no se ha ratificado el significado pronóstico de esta mutación, la combinación de las mutaciones de TP53 e IDH-1, más la presencia de la metilación del promotor de MGMT se asocia a un claro aumento del riesgo de transformación maligna (Leu et al. 2013).

1.8 Manejo quirúrgico de los GDBG

Durante muchos años, el falso concepto de estabilidad tumoral, sumado a un paciente de perfil joven y oligosintomático en su mayoría, ha favorecido una actitud conservadora en el manejo de los GDBG. Asimismo, su frecuente localización en áreas elocuentes o en su vecindad (Duffau and Capelle 2004) justificaba aún más este manejo conservador, puesto que sólo podría extirparse una pequeña porción del tumor con un alto riesgo de secuelas neurológicas, lo que alteraría el estado funcional de un paciente con una vida socioprofesional activa hasta el momento. Por todo esto, el manejo tradicional de estos tumores ha optado clásicamente por no hacer nada, esperar y ver, o por la realización de una biopsia estereotáxica, para confirmar el diagnóstico histológico y posterior seguimiento o radioterapia en función de los criterios morfológicos definidos por la clasificación de la OMS (Duffau and Taillandier 2015). Sin embargo, hoy en día, el mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad y el alto riesgo de establecer un diagnóstico erróneo mediante biopsia estereotáxica, sumado a los avances técnicos y conceptuales en neurociencia, que nos permiten plantear cirugías resectivas con baja morbilidad asociada en lesiones clásicamente consideradas irresecables, limitan la actitud conservadora únicamente a aquellos casos en los que se desestime de forma inicial la resección tumoral.

A pesar de la controversia establecida durante décadas en relación a la utilidad de la cirugía en el tratamiento de los GDBG, recientes estudios han evidenciado una clara relación entre el grado de resección tumoral y la supervivencia de los pacientes (Duffau 2009). En una exhaustiva revisión bibliográfica, realizada por Sanai y cols (Sanai and Berger 2008), se analizaron 10 estudios desde 1990 hasta 2007 (Rajan et al. 1994; Philippon et al. 1997; Leighton et al. 1997; van Veelen et al. 1998; Nakamura et al. 2000; Shaw et al. 2002; Johannesen et al. 2003; Claus et al. 2005, Yeh et al. 2005; Smith et al. 2008), mostrando, entre otras cosas, que 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. Series publicadas más recientemente, no han hecho más que confirmar que una resección tumoral más agresiva predice una mejoría significativa de la supervivencia global (SG), en comparación con una simple descompresión del tumor (McGirt et al 2008; Ahmadi et al 2009; Lus et al 2012; Jakola et al 2012; Capelle et al 2013). Por ejemplo, Smith y cols publicaron los resultados obtenidos tras intervención de una serie de 216 GDBG, ajustando los resultados según edad, KPS, localización y subtipo histológico, corroborando que el grado de resección tumoral era un factor predictor del tiempo libre de progresión de la enfermedad ($p=0.005$) y de la SG ($p<0,001$), con una SG calculada a los 8 años del 98% en aquellos pacientes con resección completa; igualmente, demostraron mejor SG en aquellos pacientes con resecciones superiores al 90% en comparación

con resecciones de < del 90% (Smith et al. 2008). Por su lado, el grupo de McGirt, tras intervenir 170 casos de GDBG, evidenciaron que la resección completa versus resección subtotal se asociaba de forma independiente con un aumento de la SG ($p=0,17$) (McGirt et al. 2008). El mismo grupo publicó que la resección total era un factor predictor independiente de transformación maligna ($p=0,05$), tras el análisis de 191 casos intervenidos de forma consecutiva (Chaichana et al. 2010). Youland y cols publicó que la resección total y subtotal de los tumores eran factores asociados con una mejor SG en una serie de 852 GDBG (Youland et al. 2013). Por último, la Red de Estudios de los Gliomas en Francia (REG, por sus siglas en francés: *Reseau d'Étude des Gliomes*) ha presentado recientemente una serie retrospectiva de 1097 GDBG intervenidos, mostrando que tanto el grado de resección tumoral, dividido en tres grupos según el porcentaje de resección (100%, 50 – 99 y <50%), como el volumen residual postquirúrgico fueron dos factores pronósticos independientes asociados de forma significativa con la SG (Capelle et al. 2013). En este trabajo la SG fue de casi 15 años, aproximadamente el doble de las supervivencias publicadas en estudios clásicos en los que no se planteaban de inicio una amplia resección (Karim et al. 2002; Pignatti et al. 2002; van den Bent et al. 2005).

Por tanto, estos trabajos aportan sólidos argumentos a favor del impacto positivo que supone un mayor grado de resección tumoral en la SG de estos pacientes. De manera que, aunque para obtener una respuesta definitiva a la

pregunta de si la resección extensa de un GDBG retrasa la transformación maligna y aumenta la SG, sería necesaria la evidencia de clase I proveniente de un estudio experimental aleatorizado, controlado, multicéntrico y multinacional, hoy en día y con los datos de los que disponemos, podría considerarse que un estudio de estas características no sería aprobado por cuestiones éticas obvias (Rueda et al. 2011; Duffau and Taillandier 2015). En definitiva, en la actualidad, las Guías Europeas recomiendan plantear de inicio una resección precoz y agresiva, superior al 90% del volumen tumoral, aunque siempre preservando el estado funcional del paciente (Soffietti et al. 2010; Riva and Bello 2014).

Además de modificar la historia natural de los GDBG, gracias, en gran parte, al efecto de la citorreducción (Sanai and Berger 2008; Mandonnet 2013; Duffau and Taillandier 2015), plantear la máxima resección quirúrgica posible como primera opción terapéutica presenta otros beneficios para el paciente. Por un lado, se asocia a una mejoría de los signos y síntomas neurológicos secundarios a la masa tumoral, incluidas las crisis epilépticas (Ruda et al. 2010; Pallud et al. 2014). Mientras que, por otro lado, permite obtener una cantidad suficiente de tejido tumoral que facilite un diagnóstico histológico más fiable, además de realizar un adecuado análisis genético y molecular (Rigau et al. 2013). Este último punto supone una gran ventaja respecto a la simple biopsia tumoral, asociada hasta en un 64% de los casos a error diagnóstico (Muragaki et al. 2008) y muy limitada para facilitar el análisis genético y molecular por la

escasa cantidad de tejido que obtiene (Soffietti et al. 2010). Además, el riesgo actual de morbilidad operatoria asociada a una biopsia está alrededor del 2%, similar a la morbilidad estimada para resección quirúrgica publicada en series recientes (Duffau et al. 2008; Sanai et al. 2008). De este modo, hoy en día las indicaciones de biopsia en los pacientes con GDBG son pocas, quedando limitadas a aquellos pacientes que se nieguen a una cirugía con intención resectiva, a aquellos en los que no se pueda plantear la intervención por presentar una gran comorbilidad asociada, localización profunda del tumor o por presentar un tumor muy extendido (p.e. en gliomatosis cerebri) y cuando existe una elevada sospecha de que la lesión no es tumoral (lesión inflamatoria, infecciosa o desmielinizante) (Rueda et al. 2011; Sanai et al. 2011).

La definición del grado de resección tumoral se ha modificado a lo largo del tiempo evolucionando desde el juicio macroscópico basado en la opinión del cirujano, hasta la valoración volumétrica basada en estudios de resonancia magnética utilizada en la actualidad. Aunque no completamente aceptado, se considera que este cálculo debe realizarse mediante el uso de la siguiente fórmula: $[(\text{Volumen preoperatorio} - \text{Volumen Postoperatorio}) / \text{Volumen Preoperatorio}] \times 100\%$, donde el volumen debe determinarse en las secuencias de RM potenciadas en T2 o FLAIR (Smith et al. 2008). Por otro lado, los criterios más ampliamente aceptados para definir el grado de respuesta al tratamiento o progresión tumoral de las lesiones son aquellos descritos por el

grupo RANO (por sus siglas en inglés: *Response Assessment in Neuro-Oncology*) (van den Bent et al. 2010). Sin embargo, estos criterios parecen no ser del todo adecuados para definir la cinética de los GDBG, puesto que se ha evidenciado que aquellos pacientes con resto tumoral tras la cirugía presentan una tasa de crecimiento igual que antes de la intervención (Mandonnet et al. 2010), por lo que hablar en estos casos de periodo libre de progresión no parece ser lo más adecuado (Duffau and Taillandier 2015). De hecho, esta situación tras la cirugía no queda bien definida en la literatura internacional, donde algunos grupos de trabajo, como el de Duffau, defienden que no es posible hablar de periodo libre de progresión cuando no se ha conseguido una resección tumoral completa (Mandonnet 2013), a pesar de lo cual en una mayoría de trabajos el periodo libre de progresión sigue siendo un objetivo final del estudio.

1.8.1 Consideraciones funcionales del manejo quirúrgico

Característicamente, como ya hemos comentado, los GDBG se encuentran localizados con alta frecuencia en áreas elocuentes cerebrales, esta circunstancia se ha evidenciado hasta en el 82% de los casos, siendo el área motora suplementaria (AMS) y el lóbulo de la ínsula las localizaciones más frecuentemente descritas (Duffau and Capelle 2004). Esta especial característica, sumada a que estas áreas elocuentes pueden mantener su función a pesar de la infiltración tumoral, convierte a estas lesiones en

auténticos retos para los cirujanos, obligados a obtener el mayor grado de resección posible, preservando, a toda costa, el estado funcional del paciente (Berger et al. 1994; Bello et al. 2007; Sanai et al. 2011). Asimismo, a lo largo de los últimos años, se ha evolucionado desde un concepto topográfico para explicar el funcionamiento cerebral, en el que se concibe el cerebro como un mosaico de regiones corticales que contienen funciones específicas (Geschwind et al. 1970; Naesser et al. 1989), hasta la moderna teoría holística o de redes, según la cual las funciones cognitivas complejas requieren la convergencia asociativa de la información proveniente de áreas distantes del cerebro (Price 2000; Demonnet et al. 2005; Vigneau et al. 2006; Duffau 2008; Catani and Mesulam 2008). Este nuevo concepto del funcionamiento cerebral impone la identificación y preservación tanto de las estructuras corticales como subcorticales implicadas en la función. Por consiguiente, hoy en día, el simple conocimiento de la anatomía topográfica no puede ser considerado suficiente para determinar el grado de reseabilidad de un tumor, dado que no representa de forma adecuada la anatomía funcional con sus variaciones intra e interindividuales.

En la actualidad, existen múltiples herramientas que nos permiten delinear la relación del tumor con las áreas funcionales, permitiendo, por un lado, realizar una estimación prequirúrgica del grado de resección, además de una adecuada planificación del procedimiento; mientras que, por otro lado, pueden servir de guía durante la resección tumoral hasta identificar los límites

funcionales de la lesión, aumentando la precisión y seguridad de la cirugía (Ganslandt et al. 1999; Cohen et al. 1972; Hirsch et al. 2000; Meyer et al. 2003; Bogomolny et al. 2004). Estas herramientas pueden ser divididas en preoperatorias: resonancia magnética funcional (RMf), magnetoencefalografía (MEG), estimulación magnética transcraneal navegada (EMTn) y tractografía por tensor de difusión (DTI, por sus siglas en inglés: *Diffusion Tensor Imaging*); e intraoperatorias: estimulación eléctrica intraoperatoria (EEI) cortical y subcortical.

1.8.1.1 Resonancia magnética funcional (RMf)

Por medio de la detección de los cambios en el flujo y grado de oxigenación cerebral que ocurren en respuesta a la actividad neuronal, la RMf permite la elaboración de unos mapas de actividad que muestran las áreas del cerebro implicadas en una determinada función (Ogawa et al 1992). Múltiples estudios se han realizado para determinar la precisión de la RMf en la estimación de áreas elocuentes tanto motoras como del lenguaje, comparando los resultados con la EEI (Jack et al. 1994; Roux et al. 1999; Krings et al. 2002). En trabajos iniciales, se confirmó la validez de la RMf para localizar y delimitar de forma adecuada la función motora, facilitando la planificación quirúrgica y disminuyendo el tiempo de cirugía. Sin embargo, posteriormente se han evidenciado resultados contradictorios, mostrando importantes diferencias con los resultados obtenidos mediante EEI (Forster et

al. 2012; Krieg et al. 2013). En relación a la localización de áreas del lenguaje, la evaluación de tareas disparejas, además del uso de diferentes máquinas de resonancia, software y algoritmos diagnósticos en los estudios publicados, justifican, en parte, la gran variabilidad en la especificidad y sensibilidad de la RMf para la identificación de estas áreas. Por ejemplo, en cinco estudios, que aportaron suficientes datos estadísticos, la sensibilidad oscilaba desde el 59% hasta el 100%, mientras que la especificidad desde el 0% hasta el 97%, en comparación con la EEI durante la cirugía con el paciente despierto (Yetkin et al. 1997; Tomczak et al. 2000; Lurito et al. 2000; Roux et al. 2003; Bizzi et al. 2008). Esta variabilidad en los resultados demuestra poca fiabilidad de los datos obtenidos mediante RMf, por lo que actualmente se considera que sólo aporta una idea aproximada de la organización funcional, sin poder usarse con total fiabilidad para la planificación de las cirugías, ni como guía en la resección de tumores en áreas elocuentes. Además de esta disparidad de resultados, también se ha evidenciado una alta tasa de falsos negativos y falsos positivos mediante el uso de RMf, relacionados con los cambios vasculares que generan la presencia de tumores en el cerebro (Fujiwara et al. 2004; Ulmer et al. 2004).

1.8.1.2 Magnetoencefalografía (MEG)

La MEG se basa en la detección de los campos magnéticos producidos por las corrientes bioeléctricas de la actividad neuronal, lo que implica una medición directa de la actividad cortical (Mäkelä et al. 2007). La correlación del

registro de MEG con las referencias anatómicas de la RM ha permitido usar esta técnica para la localización y delineación de áreas de actividad cerebral. Hasta la actualidad, la MEG se ha usado para la identificación del surco central, del córtex primario auditivo y visual, dominancia verbal, mapeo cortical motor y del lenguaje. Algunos estudios han comparado los resultados obtenidos en la identificación de áreas motoras corticales mediante MEG con los resultados de la EII, encontrando una adecuada correlación entre ambos (Korvenoja et al. 2006; Kirsch et al. 2007; Martino et al. 2011; Tarapore et al. 2012). Tarapore et al. encontró una desviación en la localización del tumor entre ambas técnicas de 4,7 - 2,1 mm (Tarapore et al. 2012). En otro estudio, el uso de MEG confirmó la presencia de función motora dentro de los GDBG, evidenciándose que en todos aquellos casos en los que igualmente se realizó resección quirúrgica presentaron déficit neurológico posterior, mostrando el valor predictivo de la MEG (Schiffbauer et al. 2001). Por otro lado, la experiencia con la MEG para el mapeo del lenguaje prequirúrgico es mucho más limitada. Los resultados obtenidos son prometedores, ya que los pocos estudios realizados muestran una correlación adecuada, sin embargo son necesarios más estudios con mayor número de casos para confirmar los datos obtenidos (Papanicolaou et al 1999; Simos et al 1999; Martino et al 2011; Tarapore et al 2012).

Por consiguiente, hoy en día, aunque la MEG se ha mostrado eficiente en la resolución temporal y espacial de las áreas funcionales son necesarios

más trabajos para confirmar los resultados y dotar de mayor fiabilidad a esta técnica, por lo que por el momento la MEG sólo se acepta como herramienta para planificación prequirúrgica y auxiliar de la EEI, nunca como sustituto para guiar la resección tumoral en áreas elocuentes. Además, el alto coste que requiere el material necesario para realizar la MEG limita esta técnica a centros de referencia y alto poder adquisitivo (Martino et al. 2011; Ottenhausen et al. 2015).

1.8.1.3 Estimulación magnética transcraneal navegada (EMTn):

La estimulación magnética transcraneal es una técnica antigua, en la que se utiliza un campo magnético transcraneal para obtener un campo eléctrico cortical y, de esa manera, generar una activación o inhibición neuronal. La integración de esta técnica con sistemas de neuronavegación actuales permiten mapear de forma no invasiva y precisa las diferentes áreas de función cortical (Ottenhausen et al. 2015). Su principal diferencia respecto a la RMf y la MEG radica en que a diferencia de éstas, en la EMTn se activa o inhibe únicamente el área en donde se encuentra la función, no toda la red involucrada en la elaboración de una determinada función. Por lo que la EMTn se considera altamente selectiva en la determinación de áreas funcionales. Recientemente, se ha confirmado la utilidad de la EMTn para el mapeo cortical

motor prequirúrgico, así como el estado funcional de los tractos motores (Forster et al. 2012; Tarapore et al. 2012; Kawashima et al. 2013; Frey et al. 2014; Krieg et al. 2014a). Por ejemplo, en un interesante estudio se muestra como el mapeo motor mediante la EMTn condiciona la indicación quirúrgica en un pequeño grupo de pacientes (Picht et al. 2012). Por lo que hoy en día, se considera una herramienta de gran ayuda para la toma de decisiones y la planificación prequirúrgica en las lesiones en relación a áreas motoras, sin embargo, y a pesar de su bajo coste, su uso no se ha extendido en la práctica clínica habitual. Aunque la utilidad de la EMTn para la identificación de áreas motoras parece bien establecida, incluidos los protocolos de adquisición, no es así para el mapeo prequirúrgico del lenguaje, el cual sigue en desarrollo (Picht et al. 2014; Krieg et al. 2014b). Sin embargo, la EMTn ha sido utilizada con éxito para el seguimiento en el postoperatorio de los pacientes intervenidos mediante EEI despiertos, evidenciándose el cambio de la función del lenguaje a la región perisilviana contralateral, por lo tanto objetivando fenómenos de plasticidad cerebral (Krieg et al. 2014c). A pesar de ser una técnica esperanzadora por los resultados obtenidos, debemos tener presentes las limitaciones que conlleva en el momento actual. En primer lugar, la elaboración del mapa funcional precisa que el paciente se encuentre totalmente relajado, de lo contrario la señal obtenida se puede ver artefactada generando falsos positivos. Esta condición, a priori simple, puede ser altamente difícil de conseguir, ya que los pacientes oncológicos pueden no estar en sus mejores

condiciones para tolerar y colaborar durante estos procedimientos. Además, a pesar de que la estimulación transcraneal se considera una técnica segura en relación a la inducción de actividad epiléptica, presenta una experiencia limitada en pacientes oncológicos. Por lo tanto, a pesar de que la presencia de crisis epilépticas no se considera una contraindicación formal para realizar esta técnica, tanto el paciente como médico que la realiza deben estar informados de la posibilidad de crisis. Finalmente, debemos ser conscientes de que las características anatómicas y biofísicas del paciente a explorar, por un lado, y los parámetros y técnica usada por el explorador, por otro, condicionan el mapa de función obtenido al realizar el procedimiento, pudiendo generar importante variabilidad intra e interindividual de los resultados (Picht et al. 2011).

1.8.1.4 Tractografía por imagen de tensor de difusión (DTI):

La tractografía por DTI es una secuencia de resonancia magnética potenciada en difusión, en la que mediante la determinación de las características fisiológicas de las moléculas de agua (movilidad y direccionalidad) nos permite la reconstrucción en dos y tres dimensiones de los principales haces de sustancia blanca (Jellison et al. 2004). En condiciones fisiológicas la difusión de las moléculas de agua es mayor y más rápida a lo largo de los tractos de sustancia blanca cerebral que de forma perpendicular a ellos. Esta característica biológica, denominada difusión anisotrópica y condicionada por las vainas de mielina que envuelven los axones, es la base

del DTI (Moseley et al. 1990; Basser et al. 1994; Basser 1995; Mukherjee et al. 2008). La tractografía por DTI detecta y otorga un valor a esta difusión selectiva del agua, generalmente denominado fracción de anisotropía (FA), el cual oscila entre 0 (isotropía) y 1 (anisotropía) y, posteriormente, ajusta un modelo matemático a los datos, lo que permite inferir la orientación dominante de las fibras en cada voxel. La estimación de las fibras en cada voxel se combina para obtener una estimación de la trayectoria del fascículo de interés (Figura 4) (Le et al. 2001; Jones et al. 1999; Basser et al. 2000; Catani et al. 2002; Catani et al. 2003; Catani et al. 2005). Gracias al desarrollo de esta técnica, nuestro conocimiento de la anatomía subcortical se ha incrementado de forma exponencial en los últimos 15 años (Fig. 5).

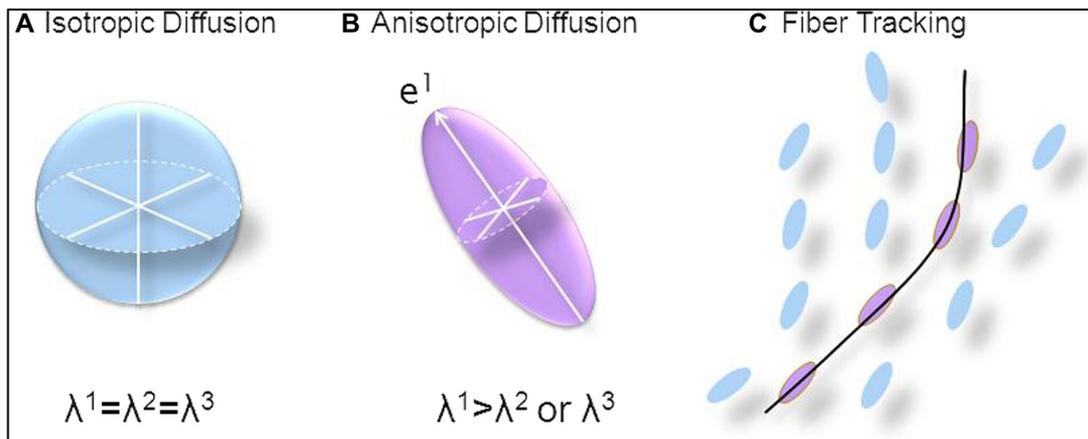


Figura 4. Esquema representativo del estudio de la difusión del agua en un determinado tejido. **(A)** Difusión isotrópica. La difusión de las moléculas no está restringida y por tanto es igual en todas direcciones, sin que existe direccionalidad **(B)** Existe restricción de movimiento en ciertas direcciones, difusión anisotrópica, esta situación genera un vector de

direccionalidad (C) La tractografía se inicia a partir de una región de interés seleccionada, desde esta región se reconstruirá un tracto siguiendo la direccionalidad del tracto. Esta figura se ha obtenido de (Lerner et al. 2014)

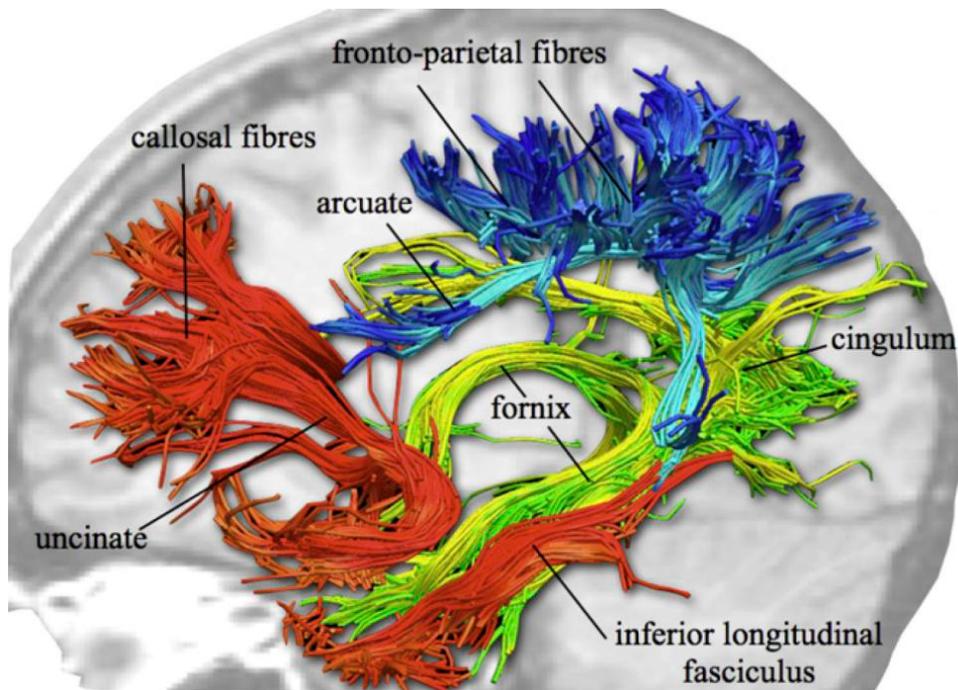


Figura 5. Reconstrucción de tractografía por DTI de varios fascículos de sustancia blanca. Esta imagen ha sido obtenida de (Catani et al. 2005)

La tractografía por DTI nos permite, además de reconstruir in vivo los principales haces de sustancia blanca, definir la relación de los tractos con la masa tumoral, pudiéndose encontrar en su posición normal, desplazados, infiltrados o destruidos por la lesión (Mori and van Zijl 2002; Witwer et al. 2002; Jellison et al. 2004). Esta información, a pesar de ser meramente estructural, tiene un enorme valor. Por un lado, en la fase preoperatoria facilita la realización de una adecuada planificación del abordaje quirúrgico; mientras

que, por otro lado, durante la intervención, mediante su integración en sistemas de neuronavegación, puede servir de guía para la estimulación subcortical, reduciendo de forma significativa la duración del procedimiento y el número de estimulaciones realizadas (Yu et al. 2005; Nimsky et al. 2005; Arfanakis et al. 2006; Bello et al. 2009; Berman et al. 2009; Romano et al. 2009; Castellano et al. 2012).

A pesar de ser una técnica relativamente reciente, se han publicado numerosos estudios confirmando la precisión de los tractos reconstruidos mediante DTI, tanto motores como del lenguaje, comparándolos con los resultados obtenidos mediante disección subcortical en cadáver o mediante el uso de la EEI subcortical (Bello et al. 2008; Leclercq et al. 2010; Henning et al. 2011; Kuhnt et al. 2012; Ohue et al. 2012; Zhu et al. 2012; Zolal et al. 2012; Ostry et al. 2013). De hecho, en algunos artículos se ha llegado a publicar la sensibilidad y especificidad de la tractografía para la detección de estos tractos llegando a ser del 97% y del 93%, respectivamente (Bello et al. 2008; Ohue et al. 2012; Zhu et al. 2012; Bello et al. 2014).

En el ámbito neuroquirúrgico, el algoritmo más frecuentemente utilizado para la tractografía por DTI es el determinístico basado en la asignación de las fibras por seguimiento continuo (FACT, por sus siglas en inglés: *Fiber Assignment Continuous Tracking*). Mediante este algoritmo necesitamos definir una región de interés (ROI, por sus siglas en inglés: *Region Of Interest*) localizada en el trayecto del fascículo a estudio, a partir del cual se iniciará el

proceso de tractografía. Generalmente, estos ROIs son seleccionados mediante referencias y atlas anatómicos obtenidos en pacientes sanos (Catani and Thiebaut 2008; Thiebaut et al. 2011). Además, debemos determinar mediante otros parámetros el valor del umbral en el que queremos que finalice el seguimiento de las fibras: el valor de la FA, el ángulo de orientación del tracto y la longitud de las fibras. La selección de estos parámetros confiere una importante dependencia del resultado obtenido a la experiencia y conocimientos del usuario que realiza el procedimiento (Clark et al. 2003; Kinoshita et al. 2005; Nimsky et al. 2006a; Fernández-Miranda et al. 2012). Por lo tanto, es importante tener en cuenta que los fascículos reconstruidos mediante tractografía son una estimación de los tractos reales y que modificaciones en la selección de estos parámetros pueden dar lugar origen a tractos diferentes con fibras espurias u obviar la reconstrucción de fibras que existen en la realidad, lo que supone la presencia de resultados falsos positivos y falsos negativos, respectivamente.

La realización de la tractografía por DTI para la planificación quirúrgica de un tumor cerebral supone un reto importante, puesto que los fascículos pueden verse desplazados, infiltrados, edematizados o destruidos por efecto del propio tumor. Por un lado, la distorsión anatómica secundaria a la masa tumoral puede dificultar en gran medida una selección adecuada de los ROIs para la reconstrucción del tracto de interés, incluso mediante el uso de los atlas anatómicos de referencia utilizados de forma habitual. Mientras que por otro

lado, el edema o infiltración tumoral modifica las características de anisotropía de las fibras generalmente disminuyéndola. Esta circunstancia puede hacer inadecuada el umbral de FA recomendado de 0,2, ya que con alta probabilidad obviaría la reconstrucción de algunas fibras, lo que nos obliga a disminuir el umbral hasta la identificación de los fascículos, lo que a su vez aumenta la posibilidad de reconstruir fascículos espurios (Bello et al. 2008; Leclercq et al. 2011).

Por último, es importante tener en cuenta, que a pesar de las grandes ventajas que supone el uso intraoperatorio de la tractografía, la presencia de “*brain-shift*” (o desplazamiento cerebral) disminuye la precisión de la neuronavegación, aumentando de forma progresiva a medida que avanza la intervención. Este fenómeno, justificado por la pérdida de LCR, el vaciamiento tumoral y el efecto de la gravedad, genera un desplazamiento de los fascículos de sustancia blanca que puede llegar a ser desde 8 hasta 15 mm con respecto a las imágenes de tractografía generadas de forma preoperatoria (Berman et al. 2004; Nimsky et al. 2006a; Zhu et al. 2012). Por lo tanto, guiar la resección quirúrgica de lesiones en áreas elocuentes únicamente con tractografía intraoperatoria supone un elevado riesgo de generar secuelas neurológicas o realizar una resección incompleta del tumor en cuestión. En la actualidad, para compensar el *brain-shift* propio de la neuronavegación, se ha utilizado la tractografía intraoperatoria con buenos resultados, aunque el elevado coste que supone una RM en quirófano, la mala calidad de la imagen obtenida y la

excesiva prolongación del tiempo quirúrgico no permiten su uso de forma generalizada, al menos por el momento (Nimsky et al. 2006b).

1.8.1.5 Estimulación eléctrica intraoperatoria (EEI)

La estimulación eléctrica intraoperatoria consiste en la aplicación de pequeñas descargas eléctricas sobre la corteza o sustancia blanca cerebral, para así inactivar de forma transitoria regiones funcionales que rodean al tumor. Si el paciente es incapaz de hablar, presenta movimiento involuntario, o tiene parestesias en un miembro, significará que estamos en contacto con una región esencial para el lenguaje, la movilidad o la función sensitiva, respectivamente, no debiendo el cirujano extirpar esa región estimulada (Martino 2011). Por lo tanto, la EEI sobre la corteza, la sustancia blanca y núcleos profundos de sustancia gris cerebral nos permite identificar con alta precisión y baja morbilidad las áreas de función cerebral, tanto en pacientes dormidos como despiertos. En la actualidad, la EEI se considera la técnica elección para la localización de áreas funcionales durante los procedimientos neuroquirúrgicos y, por tanto, guiar las resecciones tumorales hasta el límite tolerable (Penfield and Boldrey 1937; Ojemann et al. 2002; Duffau et al. 2008; Sanai et al. 2008; Duffau et al. 2008; Duffau 2011). Esta técnica, a pesar de precisar de un equipo multidisciplinar y entrenado, se considera segura, reproducible con alta precisión y económica (Duffau et al. 2015). Durante la última década, numerosas publicaciones han demostrado que el uso de EEI

permite un mayor grado de resección tumoral con preservación del estado funcional del paciente, asociado a una mejoría significativa del pronóstico oncológico y de la calidad de vida del paciente, con mayor control de las crisis comiciales y del deterioro neurocognitivo secundario al GDBG. (Duffau et al. 2002a; Duffau et al. 2003b; Bello et al. 2008; Chang et al. 2011; De Witte Hammer et al. 2012; Duffau et al. 2013b; Bello et al. 2014; Pallud et al. 2014). Asimismo, la aplicación de esta técnica y una mejor comprensión de los mecanismos de neuroplasticidad cerebral, han ampliado las indicaciones quirúrgicas a lesiones que clásicamente se consideraban inoperables por su localización en áreas de alta elocuencia (Duffau et al. 2005b). Por lo tanto, a pesar de ser una técnica invasiva, que conlleva un aumento significativo del tiempo quirúrgico y que requiere, cuando la intervención es con el paciente despierto, una importante colaboración por parte del mismo, la EEI se considera hoy en día una herramienta fundamental para el adecuado tratamiento quirúrgico de los pacientes diagnosticados de GDBG (Duffau et al. 2015).

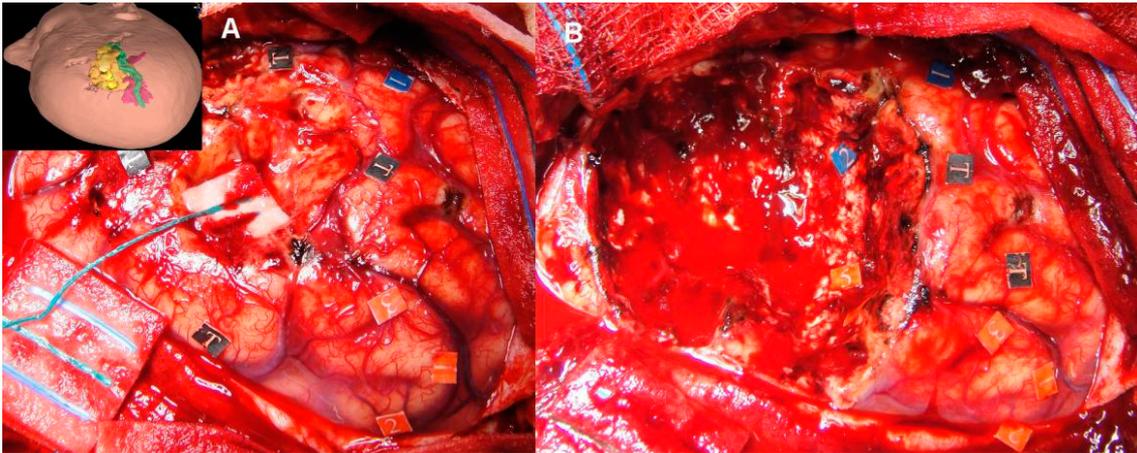


Figura 6. Imágenes de estimulación eléctrica intraoperatoria de una paciente con un GDBG frontal derecho operada en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Se trata de una paciente de 43 años que fue diagnosticada de un oligodendroglioma de bajo grado en el año 2000, fue intervenida en el año 2001 y reintervenida en el 2008. El estudio de RM evidenció una recidiva del tumor que infiltraba la parte posterior de la circunvolución frontal inferior y la circunvolución precentral. **(A)** Imagen intraoperatoria antes de la resección del tumor. La EEI cortical nos dio los siguientes resultados: rojo-1= contracción de los dedos 2º, 3º, 4º y 5º en mano izquierda; rojo-2= movimiento hombro izquierdo; rojo-3=contracción pulgar izquierdo; azul-1= parestesias en la boca y lengua. Las etiquetas negras con la letra “T” representan la proyección superficial del tumor. **(B)** Imagen intraoperatoria después de la resección del tumor. La EEI subcortical dio los siguientes resultados: rojo-4= contracción del pulgar izquierdo; rojo-5= contracción de dedos 2º, 3º, 4º y 5º en mano izquierda; azul-2= parestesias en la boca y en la lengua. Esta figura ha sido obtenida de (Martino 2011).

2.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPÓTESIS DE ESTUDIO

La creciente evidencia científica, acumulada durante los últimos 20 años, ha modificado el clásico planteamiento conservador en el tratamiento de los GDBG hacia un manejo claramente más agresivo, donde obtener el mayor grado de resección tumoral posible con preservación del estado funcional del paciente es el principal objetivo tras el diagnóstico (Duffau et al. 2009; Sanai et al. 2011). Factores como el volumen de la lesión, la localización y, en especial, su relación con áreas elocuentes, las cuales pueden encontrarse dentro de la masa tumoral, se consideran los principales condicionantes tanto del grado de resección realizable, como del resultado funcional del paciente en el postoperatorio (Talos et al. 2006; Chang et al. 2008b). Teniendo en cuenta estas premisas, estamos obligados a estudiar de forma exhaustiva todos estos factores como primer paso a la hora de plantear una estrategia terapéutica, puesto que la estimación del grado de resección tumoral y de las posibles secuelas neurológicas facilitan, por un lado, la toma de decisiones clínicas, identificando aquellos pacientes que más se pueden beneficiar de una intervención quirúrgica, y, por otro lado, el consejo terapéutico que se da a los pacientes y familiares.

De entre estos factores a estudio, la presencia de áreas funcionales dentro de la lesión a tratar se considera el principal factor limitante a la hora de conseguir una resección tumoral completa (Talos et al. 2006). Sin embargo, definir de forma no invasiva y con precisión la anatomía funcional de estos tumores es, sin duda alguna, la tarea más compleja durante la fase

preoperatoria. En la actualidad, las técnicas de neuroimagen funcional, como la RMf, la MEG y la ETMn, obtienen un mapa de función cortical de todo el cerebro, lo cual nos da una estimación de la localización de la región elocuente en relación con el glioma (Bogomolny et al. 2004; Martino et al. 2011a; Martino et al. 2011b). A pesar de sus prometedores resultados iniciales publicados por múltiples trabajos y el gran esfuerzo realizado para obtener una progresiva mejoría de los mismos, estas técnicas presentan una elevada tasa de falsos positivos y falsos negativos debido, en gran parte, a las alteraciones metabólicas y neurovasculares locales inducidas por el efecto del tumor sobre el parénquima cerebral circundante (Aubert et al. 2002; Roux et al. 2003; Bartos et al. 2009). Estos resultados erróneos pueden generar, por un lado, que descartemos de forma equivocada a un paciente para intervención quirúrgica por identificar áreas de función dentro del tumor en un falso positivo; mientras que, por otro lado, pueden inducir a la lesión quirúrgica de áreas elocuentes no identificadas como tales en un resultado falso negativo (Roux et al. 2003; Duffau and Taillandier 2015). Otra gran limitación propia de estas técnicas es que no aportan información alguna sobre la anatomía funcional subcortical, imprescindible para preservar el estado funcional del paciente; en este sentido, numerosos artículos han descrito la aparición de déficits neurológicos definitivos tras una lesión quirúrgica en las vías de sustancia blanca (Coenen et al. 2001; Kombos et al. 2001; Peraud et al. 2002). Además, si de forma general el conocimiento de la anatomía subcortical es importante

para el tratamiento quirúrgico de cualquier lesión intracraneal, es de especial interés en los GDBG. En primer lugar, porque los gliomas utilizan las vías de sustancia blanca para extenderse por el cerebro (Yasargil 1994; Giese et al. 2003; Mandonnet et al. 2006; Chen et al. 2010); y, en segundo lugar, por que se han identificado tractos funcionales en el interior de la masa tumoral, lo que impedirá la resección completa de la lesión (Skirboll et al. 1996; Sanai et al. 2008b). De forma interesante e insistiendo en la importancia de la anatomía subcortical, Mandonnet y cols, proponen una clasificación de los gliomas basada en el patrón de invasión de la sustancia blanca, siendo esta clasificación muy útil para la planificación quirúrgica, dado que ayuda a estimar el grado de resección del tumor con preservación de la función (Mandonnet et al. 2006). Finalmente, en las pruebas de neuroimagen funcional es necesaria la cooperación del paciente para obtener un resultado confiable, factor que puede estar ausente por diversos motivos en algunos casos.

En la actualidad, la tractografía por DTI es la única técnica no invasiva que nos permite la identificación y reconstrucción in vivo de los fascículos de sustancia blanca cerebral, además de definir la relación de estos tractos con el tumor, es decir, nos permite valorar si mantienen su posición original, si presentan una interrupción en su curso o si se encuentran engrosados por infiltración tumoral o edema (Mori et al. 2002; Witwer et al. 2002; Jellison et al. 2004). Sin embargo, a pesar de haberse encontrado una buena correlación entre los tractos reconstruidos y la EEI, la fiabilidad de los resultados obtenidos

depende de múltiples factores, siendo de gran importancia aquellos que dependen del usuario que realiza la tractografía, como son la correcta selección de las regiones de interés que engloben de forma selectiva todas las fibras del fascículo en estudio, y la determinación de un umbral de FA adecuado que nos permita detectar todas las fibras que lo conforman, incluyendo aquellas infiltradas por el tumor o afectadas por el edema perilesional (Potgieser et al. 2014). En un ambiente tumoral, donde los tractos de sustancia blanca pueden presentar una importante distorsión anatómica, además de sufrir cambios significativos en sus parámetros biofísicos, la selección precisa de las regiones de interés, así como la determinación de un umbral de FA adecuado puede convertirse en una tarea altamente compleja, pudiendo derivar en la reconstrucción de fascículos que no sean representativos de la realidad (Clark et al. 2003; Leclercq et al. 2011). Además, aunque la tractografía por DTI nos permite establecer una relación tridimensional del tumor con los tractos de sustancia blanca situados alrededor, no aporta información alguna sobre la función de dichas estructuras, puesto que se trata de una técnica puramente estructural. A pesar de estas limitaciones, recientemente, Castellano y cols han publicado un interesante estudio en el que demuestran la utilidad de la tractografía por DTI para estimar el posible grado de resección tumoral en los gliomas (Castellano et al. 2012). En este trabajo se analizó mediante DTI la relación existente entre los principales fascículos elocuentes - vía piramidal (VP), fascículo fronto-occipital

inferior (FFOI) y fascículo longitudinal superior (FLS) - y el tumor a tratar. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que la presencia de infiltración o desplazamiento de la VP o infiltración del FFOI predecían una baja probabilidad de conseguir una resección tumoral completa. De esta manera, los autores añaden un importante valor a la técnica, puesto que además de para la planificación del abordaje quirúrgico y de servir de guía durante el procedimiento, la tractografía por DTI nos permitiría realizar una estimación del resultado oncológico, con el consecuente beneficio que supone para la planificación del tratamiento a seguir y en el consejo terapéutico dado a pacientes y familiares. Sin embargo, en este trabajo se estudian en un mismo grupo los gliomas de bajo grado, incluidos tumores disembrionarios, y gliomas de alto grado. Teniendo en cuenta las importantes diferencias en el comportamiento biológico y en la relación que guardan estos tumores con el parénquima cerebral adyacente, considerar el estudio de estas lesiones en conjunto puede dar lugar a resultados equivocados. Además, en el estudio no se establece una correlación funcional entre los tractos reconstruidos y los resultados de la EEI, factor que consideramos resta fiabilidad a este interesante trabajo, puesto que como hemos comentado las alteraciones de la anatomía subcortical y de sus características biofísicas pueden condicionar la aparición de tractos anómalos.

En el presente estudio, analizamos una población homogénea de pacientes diagnosticados de GDBG, en la que realizamos la reconstrucción de

todas las fibras de sustancia blanca infiltradas por el tumor, identificando a posteriori los principales tractos elocuentes implicados tanto en la función motora, como del lenguaje (VP, FFOI, FAc, FLI, cuerpo calloso, uncinado, etc). Esta reconstrucción la llevamos a cabo mediante una modificación de los protocolos de tractografía por DTI aplicados en la actualidad, donde en lugar de seleccionar diversas áreas de interés para reconstruir de forma individual cada tracto, utilizamos una única área de interés, el volumen tumoral, asegurándonos la reconstrucción de todas las fibras infiltradas por la lesión. Denominamos a este nuevo protocolo “tractografía intratumoral”, puesto que mediante la selección del volumen tumoral confirmamos la reconstrucción selectiva de aquellas fibras de sustancia blanca incluidas en la lesión. Posteriormente, realizamos una correlación funcional estricta de los tractos reconstruidos mediante la EEI, que confirmamos durante la cirugía con la ayuda de sistemas de neuronavegación y en el postoperatorio mediante la reconstrucción del mismo tracto elocuente en el resto tumoral, utilizando nuevamente la tractografía intratumoral. De esta forma, obtenemos un mapa anatómico y funcional subcortical intratumoral que nos permite predecir la presencia de función dentro de la masa tumoral y, por tanto, estimar la posibilidad de resección completa de la lesión. Este mapeo subcortical mediante el uso de tractografía intratumoral supone una gran ventaja respecto a los clásicos estudios de neuroimagen funcional, además permite superar

gran parte de las limitaciones inherentes a los protocolos de DTI aplicados en la actualidad.

La hipótesis de este estudio es que la tractografía intratumoral por DTI en GDBG predice la presencia de regiones elocuentes intratumorales durante la intervención quirúrgica que limiten el grado de resección tumoral.

3.OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es analizar la capacidad predictiva de la tractografía por DTI intratumoral para la identificación de fascículos elocuentes (motores o del lenguaje), que limiten el grado de resección tumoral durante la cirugía mediante estimulación eléctrica intraoperatoria en gliomas difusos de bajo grado localizados en áreas elocuentes.

El objetivo secundario es valorar el impacto que esta capacidad predictiva presenta sobre el grado de resección tumoral.

4.MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Pacientes

Durante el periodo comprendido entre julio de 2009 y julio de 2015 se intervinieron en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), en Santander, 29 pacientes de forma consecutiva diagnosticados de GDBG en áreas elocuentes. Dos de los pacientes fueron reintervenidos por progresión tumoral posterior a la primera cirugía en un tiempo superior a dos años. Se utilizó la definición de área elocuente propuesta por el grupo de Duffau (Duffau et al. 2003; Duffau et al. 2004), que diferencia entre estas regiones funcionales: área motora suplementaria, corteza premotora lateral/opérculo frontal, circunvolución precentral, lóbulo temporal posterior, lóbulo parietal, ínsula y lóbulo occipital. Siete gliomas insulares fueron excluidos del estudio debido a que la resección tumoral estuvo limitada por la infiltración de regiones anatómicas de difícil acceso (como el límen de la ínsula con presencia de arterias lentículo-estriadas) y no por límites propiamente funcionales. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron intervenidos por 2 cirujanos (JM y AVB).

Por lo tanto, finalmente se incluyeron 22 cirugías GDBG en nuestro estudio (20 pacientes).

4.1.1 Evaluación preoperatoria

En todos los pacientes se realizó una anamnesis y exploración neurológica detallada previa a la cirugía. Se evaluó la calidad de vida de los pacientes mediante el uso de 2 índices: el estado funcional según la escala de Karnofsky (KPS) (Karnofsky and Burchenal 1949), y la actividad laboral (trabajo tiempo completo, trabajo tiempo parcial, de baja, jubilado o desempleado).

Un mes antes de la cirugía se realizaron estudios de RM con las siguientes secuencias en los 3 planos ortogonales: T1 antes y después de la administración de gadolinio, T2 y FLAIR. Se utilizó la estación de neuronavegación BrainLab® para estimar el volumen tumoral: primero se llevó a cabo una segmentación manual de las regiones de interés definidas en secuencias FLAIR o T2, y posteriormente se obtuvo el volumen tumoral sumando las áreas de las regiones de interés seleccionadas. Este método permite estimar con elevada precisión el volumen incluso en tumores de morfología muy irregular (Smith et al. 2008). Por último se realizó una RMf, y un estudio de tractografía por DTI (la metodología para la adquisición de DTI y reconstrucción tractográfica por DTI viene detallada en un apartado posterior).

4.1.2 Evaluación postoperatoria

La evaluación neurológica postoperatoria fue llevada a cabo por los mismos neurocirujanos y neuropsicólogos que en el preoperatorio. Se definió la

morbilidad neurológica precoz como la aparición de un nuevo déficit neurológico o el empeoramiento de un déficit prequirúrgico una semana después de la cirugía, y la morbilidad neurológica tardía como la aparición de un nuevo déficit o el empeoramiento de un déficit prequirúrgico 6 meses después de la cirugía. En todos los pacientes se realizó rehabilitación específica motora y del lenguaje después de la intervención.

Se realizó una RM de control de forma precoz, dentro de las primeras 72 horas después de la intervención, o tardía, tres meses después de la cirugía. Se estudiaron las mismas secuencias que antes de la intervención. Se calculó el volumen tumoral postoperatorio con la misma metodología empleada en el preoperatorio. Se calculó el grado de resección tumoral con la siguiente fórmula: $[(\text{volumen tumoral preoperatorio} - \text{volumen tumoral postoperatorio}) / \text{volumen tumoral preoperatorio}] \times 100$. Por último se realizó un estudio de control mediante imagen por tensor de difusión (DTI) y reconstrucción de la tractografía por DTI.

4.2 Tractografía intratumoral por imagen de tensor de difusión (DTI): estudio preoperatorio

La imagen por tensor de difusión se llevó a cabo con una secuencia de shot único, multicorte, con spin echo-echo planar con los siguientes atributos: difusión de la sensibilización, 1300 s/mm²; tiempo de repetición, 9577

milisegundos; tiempo de echo, 77 milisegundos; tamaño del voxel, 2mm³; sin gap entre los cortes; matriz, 224 x 224. Se obtuvieron sesenta y cuatro direcciones del gradiente de difusión. Los datos obtenidos de la imagen por tensor de difusión y la RM anatómica fueron analizados mediante el software Fiber Track para análisis del tensor de difusión y tractografía de MR Workspace (Philips Healthcare).

La tractografía intratumoral por DTI se realizó siguiendo los siguientes pasos:

1. Se delimitó el volumen tumoral (área de interés) en secuencias FLAIR con 300 cortes mediante el uso de la estación de trabajo BrainLab®. Se inició el algoritmo de la tractografía en una única área de interés, el volumen tumoral.
2. Se rastrearon las proyecciones axonales en dirección anterógrada y retrógrada de acuerdo con la dirección principal del vector.
3. Se utilizó de forma inicial y para todos los casos un umbral de FA = 0,1 (Bello et al. 2008). Se fue aumentando de forma progresiva hasta que se dio por finalizado el seguimiento de las fibras en función de la capacidad para identificar la anatomía de los fascículos dentro del volumen tumoral. Nos basamos en los conocimientos anatómicos de tractografía de sustancia blanca previamente publicados en la literatura (Catani et al. 2002; Fernández-Miranda et al. 2008; Wakana et al. 2004).

Los tractos reconstruidos fueron identificados por el investigador principal de este trabajo (D.M.) y, posteriormente, revisados y confirmados por uno de los co-directores (J.M.)

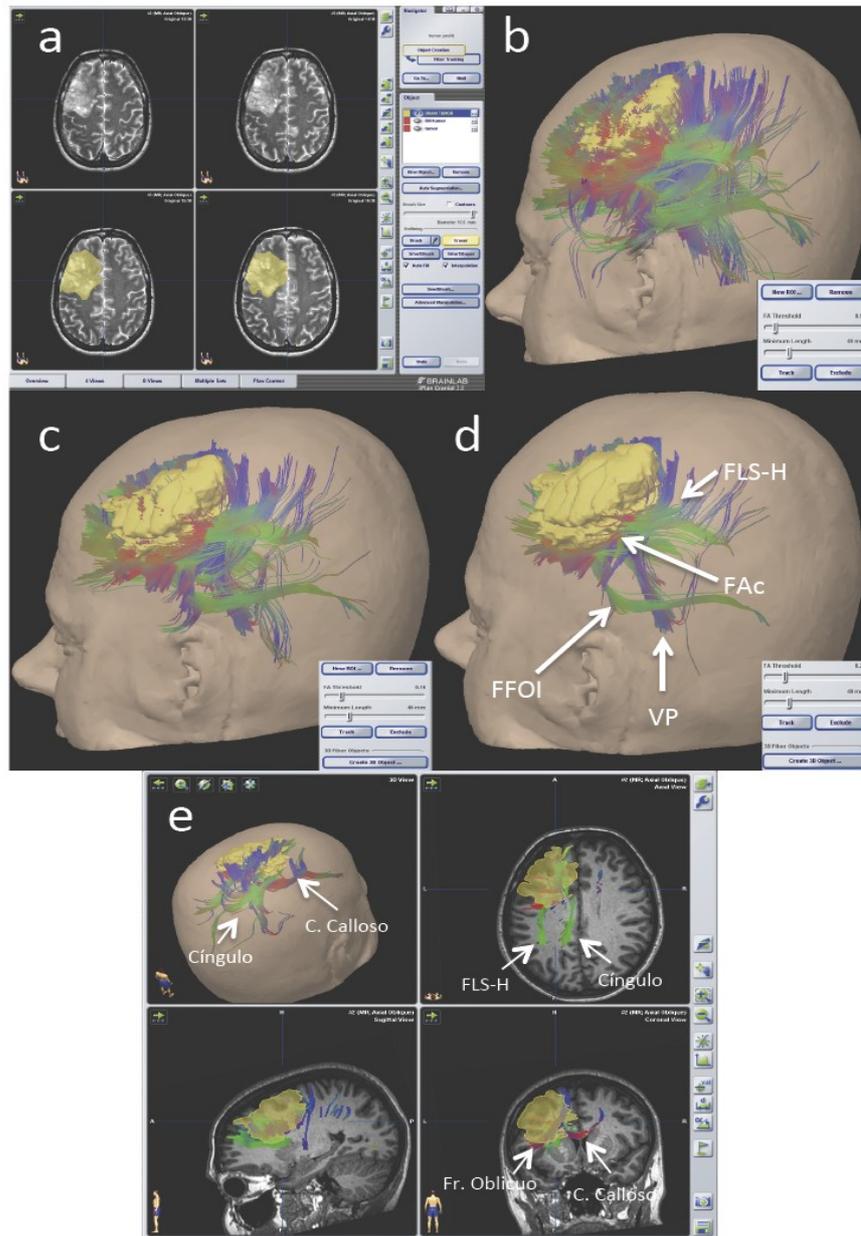


Figura 7. Imágenes en las que se muestra la secuencia para la realización de la tractografía intratumoral por DTI. **(a)** Reconstrucción precisa del volumen tumoral en secuencia FLAIR de 300 cortes asistida mediante el programa de neuronavegación BrainLab®. **(b)(c) y (d)** El

volumen tumoral fue usado para el inicio del proceso tractográfico como único ROI seleccionado. Sistemáticamente el proceso se inició con un umbral de FA de 0,1, sin embargo en una mayoría de casos se obtuvo un amalgama de fibras difícil de interpretar, motivo por el cual se fue aumentando hasta identificar de forma adecuada la anatomía de los fascículos incluidos en la masa tumoral. Se puede apreciar como se pueden identificar los tractos con mayor facilidad a medida que se aumentó el umbral de FA. (f) La interpretación de las fibras se realizó mediante el uso de la secuencia anatómica de la RM en sus tres planos ortogonales, para confirmar el inicio y el final de los fascículos.

4.3 Tractografía intratumoral por imagen de tensor de difusión (DTI): estudio postoperatorio

La tractografía intratumoral por DTI se realizó de forma preoperatoria y, nuevamente, en el postoperatorio utilizando el residuo tumoral, cuando éste existió. En ambos casos se utilizó la técnica descrita.

Identificación de los fascículos reconstruidos en el residuo tumoral postquirúrgico mediante una nueva tractografía intratumoral por DTI.

4.4 Protocolo quirúrgico: Estimulación Eléctrica Intraoperatoria (EEI)

Todos los pacientes fueron operados con mapeo cortical y subcortical, método previamente descrito en detalle por Duffau (Duffau et al. 2008; Martino et al. 2009). En todos los casos se utilizó un sistema de neuronavegación,

donde se implementó la información obtenida mediante la tractografía por DTI intratumoral prequirúrgica. Seguidamente se describe de forma resumida la metodología utilizada para el mapeo por EEl bajo anestesia local:

1. Los pacientes fueron anestesiados con propofol y remifentanilo y se implantó una mascarilla laríngea. Posteriormente se infiltró la incisión, se realizó la craneotomía y se despertó a los pacientes.
2. Mapa cortical. Previamente a la resección tumoral se realizó mapeo cortical. Se utilizó un electrodo bipolar que tiene una distancia entre sus puntas de 5 mm y que genera una corriente eléctrica bifásica (pulsos de onda cuadrados en trenes de 4 segundos con una frecuencia de 60 Hz, duración del pulso 1 mseg y con amplitud entre 2 y 8 mA) (Nimbus®, Hemodia S.A.S., Labège, Francia). El mapeo del área sensitivo-motora se realizó primero. Posteriormente se realizó el mapeo del lenguaje. La función del lenguaje se evaluó con una tarea de nominación de imágenes, con el test DO80, que consiste en 80 dibujos en blanco y negro, seleccionados de acuerdo a la frecuencia, familiaridad, año de adquisición y nivel educativo (Metz-Lutz et al. 1991). Un neuropsicólogo evaluó el tipo de trastorno del lenguaje durante la cirugía. Además, se realizó un registro neurofisiológico para la monitorización continua de la función motora y electrocorticografía, usada para monitorizar la presencia de crisis comiciales post-estimulación y eliminar la posibilidad

de errores del lenguaje generados por actividad subclínica epileptiforme provocada o espontánea.

3. Extirpación tumoral y mapa subcortical. Tras finalizar el mapeo cortical se inició la resección tumoral. El paciente realizó durante la resección tumoral la tarea de nominación de imágenes y tareas motoras, lo que nos permitió monitorizar continuamente la función del lenguaje. La estimulación subcortical nos permitió seguir las conexiones desde las regiones elocuentes identificadas en la corteza hasta la profundidad de la resección. De esta manera se extendió la resección hasta encontrar fascículos elocuentes en los márgenes de la cavidad quirúrgica. Todas las áreas funcionales identificadas durante el mapeo subcortical fueron localizadas en la tractografía por DTI prequirúrgica mediante sistema de neuronavegación, BrainLab®.
4. En la última fase de la cirugía el paciente fue de nuevo anestesiado. Bajo anestesia general se cerró la craneotomía.

Todos los puntos funcionales identificados durante el mapeo, corticales y subcorticales, fueron marcados mediante pequeñas etiquetas de papel, que fueron retiradas al acabar el procedimiento. En todos los caso, se obtuvieron fotos intraoperatorias con las etiquetas de papel al finalizar el mapeo cortical y la resección tumoral.

Se utilizó el sistema de neuronavegación BrainLab para medir la distancia mínima entre punto funcional subcortical identificado mediante EEI y el fascículo a estudio reconstruido en la tractografía por DTI preoperatoria.

4.5 Correlación entre la tractografía intratumoral por DTI y la EEI subcortical

Se consideró que un fascículo determinado constituía un límite funcional que limitaba el grado de resección tumoral cuando se cumplieron los siguientes criterios:

1. La distancia mínima medida entre el punto de función identificado mediante EEI subcortical y el fascículo a estudio reconstruido en la tractografía por DTI preoperatoria no superó los 10 mm (Zhu et al. 2011).
2. En la tractografía intratumoral por DTI realizada en el residuo tumoral post-quirúrgico se reconstruyó el fascículo a estudio.

En la Figura 8 se presenta la secuencia utilizada para establecer la correlación de los hallazgos de la tractografía intratumoral prequirúrgica y los límites funcionales identificados mediante EEI.

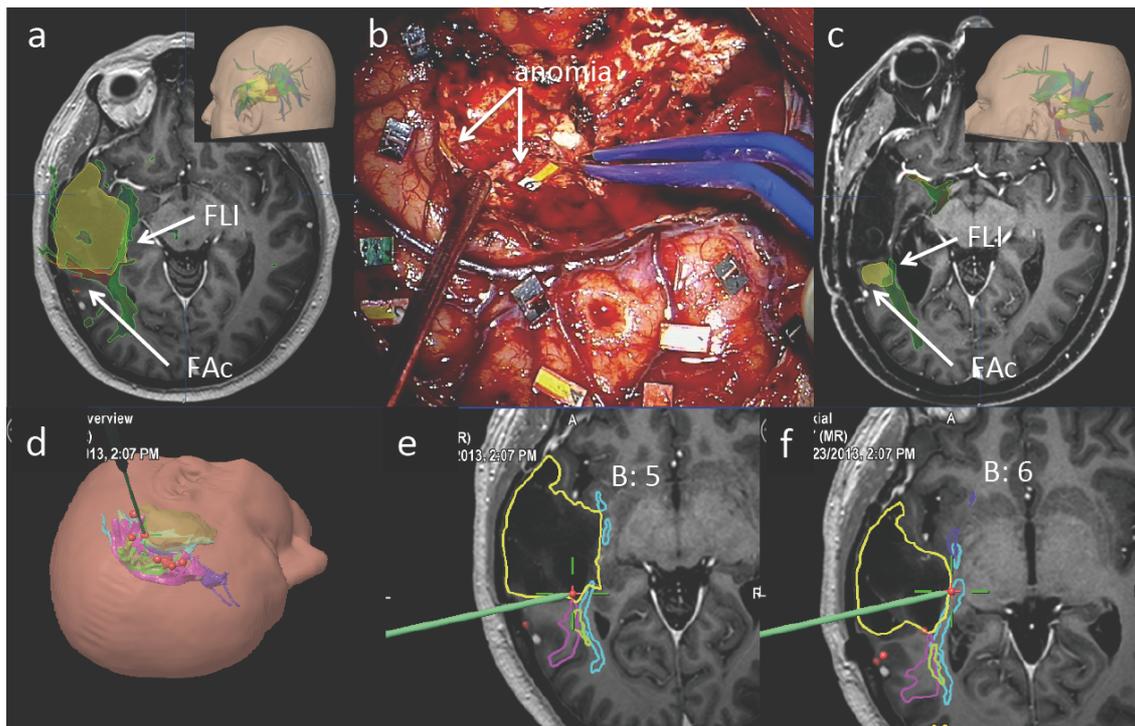


Figura 8. Imágenes de reconstrucción de tractografía de tractografía intratumoral por DTI y de estimulación eléctrica intraoperatoria de un paciente con un glioma temporal izquierdo operado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Se trata de un paciente de 44 años diagnosticado a raíz de un cuadro de crisis epiléptica. **(a)** En la tractografía intratumoral prequirúrgica se identificaron claramente fibras del fascículo arcuato y del fascículo longitudinal inferior, en el margen medial y posterior de la lesión. **(b)** Imagen intraoperatoria después de realizar la resección del tumor guiada por estimulación eléctrica intraoperatoria. A nivel subcortical se obtuvo el siguiente resultado: Bandera 5 y 6: anomia. **(d) (e) y (f)** Capturas de pantalla intraoperatoria donde se evidencia con claridad la relación de los puntos funcionales identificados mediante estimulación eléctrica intraoperatoria y los fascículos reconstruidos. **(c)** Tractografía intratumoral postquirúrgica usando el residuo tumoral como ROI único. Se identificaron los siguientes fascículos: fascículo arcuato y fascículo longitudinal inferior. En el corte axial mostrado se insinúan, pero no se identifican con claridad las fibras del FAc, sí se visualizan con claridad en la reconstrucción tridimensional del tumor y los fascículos.

4.6 Análisis estadístico

Se calcularon distribuciones de frecuencias y estadísticas globales para todas las variables, los valores se expresaron como medias y rangos. Se procedió al estudio de la distribución de cada una de las variables por medio del test de Kolmogorov – Smirnov, que se confirmó por medio de las gráficas P-P y Q-Q. Se observó que la mayoría no seguían una distribución normal, por lo que se emplearon pruebas no paramétricas para realizar las comparaciones.

La variable independiente de interés fue la identificación de cada tracto (vía piramidal, fascículo arcuato, etc) en la tractografía por DTI intratumoral preoperatoria. La variable resultado fue la identificación de fascículos que constituían un límite funcional para la resección tumoral según los criterios descritos en el apartado 4.2. Se utilizó un test exacto de Fisher para evaluar la relación entre la variable independiente cualitativa y la variable resultado. Se utilizó un modelo de regresión logística para evaluar si las siguientes variables actuaban como factores de confusión en la relación entre la variable independiente y resultado: edad, déficits neurológicos preoperatorios y postoperatorios, dominancia para el lenguaje, volumen tumoral preoperatorio y postoperatorio, recurrencia tumoral, y lateralidad del tumor. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 15.0 (SPSS, UK). En todos los casos se utilizó un nivel de significación del 5% ($p < 0.05$)

5.RESULTADOS

5.1 Localización de los GDBG

La localización frontal fue la más frecuente con 16 (73%) casos, seguida del el lóbulo temporal izquierdo con 6 (27%) casos. En nuestra serie no se identificaron tumores localizados a nivel parietal, ni occipital. Del total, 19 (86%) casos estaban localizados en el hemisferio izquierdo y 3 (14%) casos en el hemisferio derecho. En la Tabla 1 se especifican las localizaciones y límites funcionales esperados según la definición establecida por el grupo de Duffau (Duffau et al. 2003a; Duffau et al. 2004)

TABLA 1. Localización de los GDBG.

Localización	Sitio	Límite funcional★	Nº casos
Frontal	I. AMS	Posterior: CMP y VP (todos)	10(1 Der., 9 Izq.)(46%)
	II. CPL/OF	Posterior: CMP y VP (todos) Lateral: estructuras del lenguaje (izquierdos)	4(2 Der., 2 Izq.)(18%)
Parietal	III. Cir. Precen.	CMP y VP (todos)	2(0 Der., 2 Izq.)(9%)
	IV. Superior	Anterior: CMP y VP (todos)	—
	V. Inferior	Estructuras del lenguaje (izquierdos)	—
Temporal	VI. Posterior	Estructuras del lenguaje (izquierdos)	6(0 Der., 6 Izq.)(27%)
Occipital	VIII. AVP	Estructuras visuales (todos)	—

★: Límites funcionales teóricos según resultados publicados en artículo Duffau et al. 2003a.

Abreviaturas: **AMS**: área motora suplementaria; **CMP**: córtex motor primario; **VP**: vía piramidal, **CPL**: corteza premotora lateral; **OP**: opérculo frontal; **Cir.** **Precen.**: circunvolución precentral; **AVP**: área visual primaria; **Der.**: derecha; **Izq.**: izquierda

Definitivamente, 16 se localizaron en áreas con función motora, por lo que se incluyeron en el estudio de la vía piramidal, y 17 se encontraron en áreas con funciones asociadas al lenguaje, por lo que se incluyeron en el estudio de fascículos del lenguaje. En 10 casos el tumor se localizó en áreas que combinaban funciones motoras y del lenguaje, siendo incluidos en los dos estudios.

5.2 Fascículos identificados

En la Tabla 2 se detalla la presencia o ausencia de los principales fascículos elocuentes (VP, FFOI, FAc y FLI) dentro de la lesión mediante tractografía intratumoral por DTI en todos los casos incluidos en el estudio, tanto en el preoperatorio como en el postoperatorio. Asimismo, se presenta el umbral de la FA en el que se identifica de forma adecuada la anatomía del fascículo intratumoral.

En la Tabla 3 se detalla la presencia o ausencia del resto de fascículos (FLS-I, FLS-H, FLS-V, cuerpo caloso, fascículo subcaloso, cíngulo, frontal oblicuo y uncinado) identificados dentro de la masa tumoral mediante tractografía por DTI preoperatoria y postoperatoria.

TABLA 2. Localización, volumen, resultados tractografía intratumoral por DTI preoperatorios, postoperatorios y umbral de FA.

Caso	Localización	Vol. (cc)	Estudio (M/L)	Fascículos PREOPERATORIOS						Fascículos POSTOPERATORIOS					
				VP	FFOI	FAC	FLI	FA	VP	FFOI	FAC	FLI	FA		
1	I – Izq.	21,7	M/L	-	-	-	-	0,2	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	
2	II – Der.	106,7	M	-	-	-	-	0,2	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	
3	I – Izq.	11,1	M/L	-	-	-	-	0,18	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	
4	III – Der.	38,8	M	+	-	+	-	0,2	+	-	+	-	0,2	0,2	
5	I – Izq.	29,6	M/L	+	-	-	-	0,2	+	-	-	-	0,2	0,2	
6	III – Der.	218,7	M	+	+	-	+	0,18	+	+	-	+	0,2	0,2	
7	I – Izq.	33,8	M/L	+	-	-	-	0,2	+	-	-	-	0,22	0,22	
8	II – Izq.	59,9	M ^A	+	+	+	-	0,18	+	+	+	-	0,18	0,18	
9	I – Izq.	26,4	M/L	+	-	-	-	0,2	+	-	-	-	0,22	0,22	
10	I – Izq.	15,9	M/L	+	-	-	-	0,2	+	-	-	-	0,22	0,22	
11	I – Izq.	33,4	M/L	+	-	-	-	0,18	+	+	-	-	0,2	0,2	
12	II – Der.	15,2	M	+	-	-	-	0,22	+	-	-	-	0,2	0,2	
13	I – Izq.	6,8	M/L	-	-	-	-	0,22	N/P	N/P	N/P	N/P	0,22	0,22	
14	I – Der.	58,3	M	+	+	-	-	0,2	+	-	-	-	M	M	
15	II – Izq.	30,1	M/L	-	+	-	-	0,18	-	+	-	-	0,18	0,18	
16	I – Izq.	22	M/L	-	-	-	-	0,18	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	
17	VI – Izq.	47,7	L	-	-	-	+	0,18	-	-	-	+	0,22	0,22	
18	VI – Izq.	39,3	L	-	+	-	+	0,2	-	+	-	-	0,2	0,2	
19	VI – Izq.	49,2	L	-	-	+	+	0,18	-	-	-	+	0,18	0,18	
20	VI – Izq.	96,4	L	+	+	+	-	0,22	+	+	+	-	0,2	0,2	
21	VI – Izq.	19	L	-	+	+	+	0,22	-	+	+	+	0,2	0,2	
22	VI – Izq.	69,1	L	-	-	+	-	0,21	-	-	+	-	0,2	0,2	

^A: paciente excluida del estudio del lenguaje por falta de colaboración durante el procedimiento; +: presente; -: ausente

Abreviaturas: Vol.: Volumen; cc: centímetros cúbicos; N/P: no precisa; Izq.: Izquierda; Der.: derecha; M: motor; L: lenguaje; VP: vía piramidal; FFOI: fascículo fronto-occipital inferior; FAC: fascículo arcuato; FLI: fascículo longitudinal inferior; FA: fracción de anisotropía.

TABLA 3. Presencia o ausencia resto de fascículos dentro de la masa tumoral según la tractografía intratumoral.

	Fascículos PREOPERATORIOS										Fascículos POSTOPERATORIOS									
	FLS-I	FLS-H	FLS-V	FO	FrA	CC	SC	C	U	FLS-I	FLS-H	FLS-V	FO	FrA	CC	SC	C	U		
1	+	-	-	+	-	-	+	-	-	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P		
2	-	-	-	-	-	+	+	-	-	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P		
3	-	-	-	-	-	+	-	+	-	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P		
4	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
5	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
6	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
7	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
8	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
9	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
10	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
11	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-		
12	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-		
13	-	-	-	+	-	-	+	-	-	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P		
14	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-		
15	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
16	-	-	-	+	-	-	-	-	-	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P		
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
18	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-		
19	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
21	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-		
22	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-		

⚡: fascículos con límite funcional del lenguaje; Abreviaturas: **FLS-I**: fascículo longitudinal superior indirecto; **FLS-V**: fascículo longitudinal superior porción vertical; **FLS-H**: fascículo longitudinal superior porción horizontal; **FO**: frontal oblicuo; **FrA**: Frontal accumbens; **CC**: cuerpo calloso; **SC**: subcalloso; **C**: cíngulo; **U**: uncinado

5.3 Estudio motor

Para el estudio motor se incluyeron 16 tumores localizados en áreas elocuentes en relación con la vía piramidal, de los cuales 8 (50%) fueron hombres y 8 (50%) mujeres. La edad media de los pacientes fue de 42 años (rango: 33 – 61). Las crisis epilépticas fueron la principal manifestación clínica al diagnóstico, estando presentes en 14 (87,5%) casos. Otros signos y síntomas presentes al diagnóstico fueron la cefalea en 2 (12,5%) casos y déficit motor en otros 2 (12,5%). Un tumor se diagnóstico de forma incidental tras realizar una RM craneal para el estudio de una hiperprolactinemia. Solamente 2 (12,5%) lesiones habían sido intervenidas previamente. KPS medio del 88%, sólo en un caso se objetivó déficit motor previo a la intervención quirúrgica, mientras que 1 paciente refirió alteraciones cognitivas (déficit de atención y memoria). Todas las lesiones se localizaron en el lóbulo frontal: 10 (62,5%) en AMS, 4 (25%) en OF y 2 (12,5%) en la circunvolución precentral. En 11 (69%) casos el tumor se localizó en el hemisferio izquierdo, estando localizados los 5 (31%) restantes en el hemisferio derecho. El volumen medio de los GDBG en nuestra serie fue de 44,3 cc (rango: 6,2 – 218,6). En la Tabla 4 se encuentran resumidas las características demográficas, clínicas e histológicas de todos los casos incluidos en el estudio motor.

El diagnóstico histológico se realizó siguiendo la actual clasificación de la OMS para tumores cerebrales (Louis et al. 2007). Algo más del 60% de las lesiones son de estirpe oligodendrogial. Los resultados fueron: 6 (38%)

astrocitomas difusos, 3 (19%) de ellos fibrilares; 9 (56%) oligodendrogliomas; y 1 (6%) oligoastrocitoma.

TABLA 4. Características demográficas, clínicas e histológicas.		
Edad	42 años (33 – 61)	
Sexo	8 (50%) hombres / 8 (50%) mujeres	
Presentación clínica		
Crisis comiciales	14 (88%)	
Déficit motor	2 (13%)	
Déficit sensitivo	—	
Déficit lenguaje	—	
Cefalea	2 (13%)	
KPS (%)	88% (70 – 100)	
Localización		
Frontal	I. AMS	10 (1 D, 9 I) (63%)
	II. CPL/OF	4 (2 D, 2 I) (25%)
	III. Cir. Precen.	2 (2 D, 0 I)
Parietal	IV. Superior	—
	V. Inferior	—
Volumen pre (cc)	44,3 cc (6,8 – 218,6)	
Histología		
Astrocitoma	6 (37,5%)	N/E: 3 (19%) Fibrilar: 3 (19%) Protoplásmico: — Gemistocítico: —
Oligodendroglioma	9 (56%)	
Oligoastrocitoma	1 (6%)	

Abreviaturas: **KPS**: Karnofsky Performance Score; **I**: izquierda; **D**: derecha; **AMS**: área motora suplementaria; **CPL**: corteza premotora lateral; **OF**: opérculo frontal; **Cir. Precen.**: circunvolución precentral; **Pre**: preoperatorio; cc: centímetros cúbicos; **N/E**: no especificado.

5.3.1 Correlación entre tractografía intratumoral por DTI preoperatoria de la Vía Piramidal y la estimulación eléctrica intraoperatoria motora subcortical

En 6 (38%) de los 16 casos incluidos en el estudio motor la vía piramidal no fue identificada dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral preoperatoria por DTI. En ninguno de estos casos se identificaron áreas

motoras subcorticales durante la EEI dentro del tumor, además, no quedaron restos tumorales en relación a la vía piramidal. En 10 (63%) de los 16 casos incluidos en el estudio motor la vía piramidal fue identificada dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral preoperatoria por DTI. En todos estos casos se identificaron áreas motoras subcorticales durante la EEI dentro del tumor, condicionando un residuo tumoral en el que tras realizar una nueva tractografía intratumoral por DTI se identificó la vía piramidal. Mediante el uso de análisis univariable, la diferencia observada entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0,00003$).

En la población estudiada en esta serie, la tractografía intratumoral por DTI preoperatoria tuvo un valor predictivo positivo del 100%, es decir cuando la vía piramidal se identificó dentro de la lesión mediante tractografía intratumoral por DTI de forma preoperatoria, la probabilidad de encontrar áreas con función motora subcorticales dentro del tumor mediante EEI fue del 100%, quedando siempre un resto tumoral asociado donde se reconstruyó de igual manera la vía piramidal. De forma contraria, el valor predictivo negativo fue del 100%, lo que significa que si la vía piramidal no se identificó dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral por DTI preoperatoria, la probabilidad de una EEI motora subcortical negativa fue del 100%, con ausencia de residuo tumoral en relación a la vía piramidal en todos los casos. En la Tabla 5 se resumen los hallazgos y la concordancia encontrada.

TABLA 5. Resultados tractografía intratumoral preoperatoria y postoperatoria, EEI motora subcortical y concordancia, grado de resección tumoral y estado funcional postoperatorio (KPS).

Caso	Loc.	Vol. (cc)	KPS pre	DTI pre	EEI (+/-)	DTI post	KPS post	EOR (%)	CDE
1	I – Izq.	21,7	100%	-	-	N/P	100%	100%	SI
2	II – Der.	106,7	90%	-	-	N/P	70%	100%	SI
3	I – Izq.	11,1	90%	-	-	N/P	80%	100%	SI
4	III – Der.	38,8	90%	+	+	+	80%	71%	SI
5	I – Izq.	29,6	80%	+	+	+	100%	50%	SI
6	III – Der.	218,7	80%	+	+	+	60%	24%	SI
7	I – Izq.	33,8	80%	+	+	+	90%	89%	SI
8	II – Izq.	59,9	80%	+	+	+	70%	74%	SI
9	I – Izq.	26,4	100%	+	+	+	90%	70%	SI
10	I – Izq.	15,9	70%	+	+	+	80%	52%	SI
11	I – Izq.	33,4	100%	+	+	+	100%	94%	SI
12	II – Der.	15,2	90%	+	+	+	100%	95%	SI
13	I – Izq.	6,8	100%	-	-	N/P	100%	100%	SI
14	I – Der.	58,3	90%	+	+	+	80%	47%	SI
15	II – Izq.	30,1	70%	-	-	- ♦	70%	84%	SI
16	I – Izq.	22	100%	-	-	N/P	100%	100%	SI

DTI + : se reconstruye vía piramidal; **DTI -:** ausencia de vía piramidal; **EEI+:** estímulo motor presente subcortical; **EEI-:** estímulo motor ausente subcortical; **CDE:** concordancia entre DTI preoperatorio y EEI; ♦: paciente con resto tumoral en relación a límite funcional del lenguaje, la vía piramidal no se reconstruye preoperatoriamente, no se identifica ningún punto motor mediante EEI y en el resto tumoral tampoco se identifica vía piramidal.

Abreviaturas: **Loc.:** localización; **Vol.:** volumen; **N/P:** no precisa; **cc:** centímetros cúbicos; **pre:** preoperatorio; **post:** postoperatorio.

5.4 Estudio del lenguaje

Para el estudio del lenguaje se incluyeron 17 tumores localizados en áreas elocuentes en relación a estructuras implicadas en la elaboración del lenguaje. Se excluyó un paciente por falta de colaboración durante la EEI, lo que impidió una correcta realización de la técnica. Por consiguiente, y de forma definitiva, para el estudio del lenguaje se incluyeron y analizaron 16 GDBG, de éstos 9 (56%) fueron hombres y 7 (46%) mujeres. La edad media fue de 45 años (rango: 35 – 61). Las crisis epilépticas fueron la principal manifestación clínica al diagnóstico, estando presentes en 14 (87,5%) pacientes. Otros signos y síntomas que ocasionaron el diagnóstico de la lesión fueron la cefalea, déficit motor y alteración del lenguaje, presentes cada una de ellas en 1 (6,2%) caso. En un paciente el diagnóstico se realizó de forma incidental tras realizar una RM craneal para el estudio de una hiperprolactinemia. En esta serie, 5 (31,2%) casos habían sido intervenidos previamente. Globalmente, el estado funcional prequirúrgico de los pacientes fue bueno, KPS medio del 89% (rango: 70 – 100). En 1 (6,2%) caso se objetivó déficit motor en la exploración física previa a la intervención quirúrgica y en 2 (12,5%) leves alteraciones del lenguaje (alteración de la nominación), además, en uno de los pacientes con alteración del lenguaje se evidenció una hemianopsia por confrontación. Las lesiones se localizaron en el lóbulo frontal en 10 (62,5%) casos, mientras que las restantes 6 (37,5%) se localizaron en el lóbulo temporal. En todos los pacientes el tumor se localizó en el hemisferio izquierdo. El volumen medio de los GDBG en

nuestra serie fue de 34,4 cc (rango: 6,8 – 96,4). En la Tabla 6 se encuentran resumidas las características demográficas, clínicas e histológicas de los pacientes incluidos en el estudio motor.

El diagnóstico histológico se realizó, igualmente, siguiendo la actual clasificación de la OMS para tumores cerebrales (Louis et al. 2007). Los resultados fueron: 10 (65,2%) astrocitomas difusos, 3 (18,7%) de los cuales fibrilares, 3 (18,7%) protoplásmicos; 5 (31,2%) oligodendrogliomas; y 1 (6,2%) oligoastrocitoma.

TABLA 6. Características demográficas, clínicas e histológicas.

Edad	45 años (35 – 61)	
Sexo	9 (56%) hombres / 7 (44%) mujeres	
Presentación clínica		
Crisis comiciales	14 (88%)	
Déficit motor	1 (6%)	
Déficit sensitivo	—	
Déficit lenguaje	1 (6%)	
Cefalea	1 (6%)	
KPS (%)	89% (70 – 100)	
Localización		
Frontal	I. AMS	9 (9 I) (56%)
	II. CPL/OF	1 (1 I) (6%)
	III. Cir. Precen.	—
Temporal	VI. Temporal posterior	6 (6 I) (38%)
Volumen pre (cc)	34,4 cc (6,8 – 96,4)	
Histología		
Astrocitoma	10 (62%)	N/E: 4 (25%) Fibrilar: 3 (19%) Protoplásmico: 3 (19%) Gemistocítico: —
Oligodendroglioma	5 (31%)	
Oligoastrocitoma	1 (6%)	
Abreviaturas: KPS: Karnofsky Performance Score; I: izquierda; D: derecha; AMS: área motora suplementaria; CPL: corteza premotora lateral; OF: opérculo frontal; Cir. Precen.: circunvolución precentral; Pre: preoperatorio; cc: centímetros cúbicos; N/E: no especificado.		

5.4.1 Correlación entre tractografía intratumoral por DTI preoperatoria y la estimulación eléctrica intraoperatoria subcortical para el lenguaje

En la Tabla 7 se describen la tractografía intratumoral preoperatoria y postoperatoria para cada uno de los fascículos estudiados (FFOI, FAc y FLI), los resultados de la EEI motora subcortical y su congruencia, el grado de resección tumoral y el estado funcional postquirúrgico del paciente para todos los casos incluidos.

TABLA 7. Resultados tractografía intratumoral preoperatoria y postoperatoria para tractos del lenguaje, EEI subcortical lenguaje y congruencia, grado de resección y estado funcional postoperatorio (KPS).

Caso	Local.	Vol. (cc)	KPS pre	FFOI						F. Arcuato						FLI											
				DTI		EEI (+/-)		DTI post		CDE		DTI pre		EEI (+/-)		DTI post		CDE		DTI pre		EEI (+/-)		DTI post		CDE	
				pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
1	I - IZQ.	21,7	100%	-	-	N/P	SI	-	-	N/P	SI	-	-	N/P	SI	-	-	N/P	SI	-	-	N/P	SI	100%	100%		
3	I - IZQ.	11,1	90%	-	-	N/P	SI	-	-	N/P	SI	-	-	N/P	SI	-	-	N/P	SI	-	-	N/P	SI	100%	80%		
17	VI - IZQ.	47,7	80%	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	+	+	+	SI	64%	80%		
18	VI - IZQ.	39,3	70%	+	+	+	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	+	-	-	NO	80%	70%		
5	I - IZQ.	29,6	80%	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	50%*	100%		
7	I - IZQ.	33,8	80%	-	-	+	SI	-	-	+	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	89%*	90%		
9	I - IZQ.	26,4	100%	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	70%*	90%		
10	I - IZQ.	15,9	70%	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	52%*	80%		
11	I - IZQ.	33,4	100%	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	94%*	100%		
19	VI - IZQ.	49,2	100%	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	+	SI	-	-	+	SI	+	+	+	SI	75%	100%		
20	VI - IZQ.	96,4	90%	+	+	+	SI	-	-	+	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	60%	100%		
13	I - IZQ.	6,7	100%	-	-	N/P	SI	-	-	N/P	SI	-	-	-	SI	-	-	N/P	SI	-	-	N/P	SI	100%	100%		
15	II - IZQ.	30,1	70%	+	+	+	SI	-	-	+	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	84%	70%		
21	VI - IZQ.	19	100%	+	+	+	SI	-	-	+	SI	-	-	+	SI	-	-	+	SI	+	-	+	SI	70%	90%		
16	I - IZQ.	22,1	100%	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	-	SI	-	-	N/P	SI	-	-	N/P	SI	100%	100%		
22	VI - IZQ.	69,1	90%	+	+	+	SI	-	-	+	SI	-	-	+	SI	-	-	+	SI	+	+	+	SI	82%	80%		

DTI + : se reconstruye vía piramidal; **DTI -** : ausencia de vía piramidal; **EEI+** : estímulo motor presente subcortical; **EEI-** : estímulo motor ausente subcortical; **CDE** : congruencia DTI y EEI; **♦** : paciente con resto tumoral en relación a función del lenguaje, la vía piramidal no se reconstruye preoperatoriamente, no se identifica ningún punto motor mediante EEI y en el resto tumoral tampoco se identifica vía piramidal.

Abreviaturas: **Vol.**: Volumen; **N/P**: no precisa; **cc**: centímetros cúbicos; **pre**: preoperatorio; **post**: postoperatorio.

En los siguientes apartados se detallan los resultados obtenidos para cada uno de los fascículos estudiados.

5.4.1.1 Fascículo Fronto-Occipital Inferior (FFOI)

En 11 (69%) de los 16 casos incluidos en el estudio del lenguaje, el FFOI no fue identificado dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral preoperatoria por DTI. En ninguno de estos casos se identificó función del lenguaje dentro del tumor y en relación al FFOI durante la EEI subcortical, además, no quedaron restos tumorales en relación a dicho fascículo. En 5 (31%) de los 16 casos incluidos en el estudio del lenguaje el FFOI fue identificado dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral preoperatoria por DTI. En todos estos casos se identificaron áreas subcorticales del lenguaje dentro del tumor y en relación al FFOI durante la EEI, lo que condicionó un residuo tumoral en el que mediante una nueva tractografía intratumoral por DTI se volvió a reconstruir el FFOI. Mediante el uso de análisis univariable, la diferencia observada entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0,00003$).

En la población estudiada en esta serie, la tractografía intratumoral por DTI preoperatoria tuvo un valor predictivo positivo del 100%, es decir, cuando el FFOI se identificó dentro de la lesión mediante tractografía intratumoral por DTI de forma preoperatoria, la probabilidad de encontrar áreas del lenguaje subcorticales dentro del tumor y en relación al FFOI mediante EEI fue del

100%, quedando siempre un resto tumoral asociado en el que se reconstruyó nuevamente el FFOI. De forma contraria, el valor predictivo negativo fue del 100%, lo que significa que si el FFOI no se identificó dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral por DTI preoperatoria, la probabilidad de una EEI subcortical negativa en relación al FFOI fue del 100%, con ausencia de residuo tumoral en relación a dicho fascículo en todos los casos.

5.4.1.2 Fascículo arcuato (FAc)

En 13 (82%) de los 16 casos incluidos en el estudio del lenguaje el FAc no fue identificado dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral preoperatoria por DTI. En ninguno de estos pacientes se identificó función del lenguaje dentro del tumor y en relación al FAc durante la EEI subcortical, además no quedaron restos tumorales en relación a dicho fascículo. En 3 (18%) de los 16 casos incluidos en el estudio del lenguaje el FAc fue identificado dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral preoperatoria por DTI. En tan sólo 1 (33%) de los 3 casos se identificaron áreas subcorticales del lenguaje dentro del tumor y en relación al FAc durante la EEI, lo que condicionó un residuo tumoral en el que mediante nueva tractografía intratumoral se volvió a reconstruir el FAc. En los 2 (67%) casos restantes, a pesar de la identificación preoperatoria del FAc, no se identificaron áreas subcorticales del lenguaje dentro del tumor y en relación al FAc durante la EEI; sin embargo, el FAc se identificó nuevamente en la tractografía intratumoral por

DTI realizada en el residuo tumoral postquirúrgico. Mediante el uso de análisis univariable, la diferencia observada entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,188$).

La tractografía intratumoral por DTI preoperatoria tuvo un valor predictivo positivo del 33%, es decir, cuando el FAc se identificó dentro de la lesión mediante tractografía intratumoral por DTI de forma preoperatoria, la probabilidad de encontrar áreas del lenguaje subcorticales dentro del tumor y en relación al FAc mediante EEI fue del 33%, quedando siempre un resto tumoral asociado en el que se reconstruyó nuevamente el FAc. De forma contraria, el valor predictivo negativo fue del 100%, lo que significa que si el FAc no se identificó dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral por DTI preoperatoria, la probabilidad de una EEI subcortical negativa en relación al FAc fue del 100%, con ausencia de residuo tumoral en relación a dicho fascículo en todos los casos.

5.4.1.3 Fascículo longitudinal inferior (FLI)

En 11 (62%) de los 16 casos incluidos en el estudio del lenguaje, el FLI no fue identificado dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral preoperatoria por DTI. En ninguno de estos pacientes se identificó función del lenguaje dentro del tumor y en relación al FLI durante la EEI subcortical, además, no quedaron restos tumorales en relación a dicho fascículo. En 5 (38%) de los 16 casos incluidos en el estudio del lenguaje, el FLI fue

identificado dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral preoperatoria por DTI. En 4 (80%) de los 5 casos se identificaron áreas subcorticales del lenguaje dentro del tumor en relación al FLI durante la EEI, lo que condicionó un residuo tumoral en el que mediante nueva tractografía intratumoral se volvió a reconstruir el FLI. Mediante el uso de análisis univariable, la diferencia observada entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0,00003$).

En la población estudiada en esta serie, la tractografía intratumoral por DTI preoperatoria tuvo un valor predictivo positivo del 80%, es decir, cuando el FLI se identificó dentro de la lesión mediante tractografía intratumoral por DTI de forma preoperatoria, la probabilidad de encontrar áreas del lenguaje subcorticales dentro del tumor en relación al FLI mediante EEI fue del 80%, quedando siempre un resto tumoral asociado en el que se reconstruyó nuevamente el FLI. De forma contraria, el valor predictivo negativo fue del 100%, lo que significa que si el FLI no se identificó mediante la tractografía intratumoral por DTI preoperatoria, la probabilidad de una EEI subcortical negativa dentro del tumor y en relación al FLI fue del 100%, con ausencia de residuo tumoral en relación a dicho fascículo en todos los casos.

5.4.1.4 Resto de fascículos

En ninguno del resto de fascículos identificados, excepto para el FLS-V y el fascículo subcalloso, se encontraron límites funcionales. Por lo que la identificación preoperatoria del resto de fascículos (FLS-I, FLS-V, FLS-H,

fascículo frontal oblicuo, cuerpo calloso, fascículo subcalloso, cíngulo, fascículo uncinado y fascículo frontal accumbens) dentro de la masa tumoral mediante tractografía intratumoral por DTI no fue predictiva para el hallazgo de un límite funcional del lenguaje durante la resección tumoral mediante EEI ($p>0,05$).

En 15 (94%) de los 16 casos incluidos en el estudio del lenguaje, el FLS-V no fue identificado dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral preoperatoria por DTI. En ninguno de estos casos se identificó función del lenguaje dentro del tumor y en relación al FLS-V durante la EEI subcortical, además, no quedaron restos tumorales en relación a dicho fascículo. En 1 (6%) de los 16 casos incluidos en el estudio del lenguaje el FLS-V fue identificado dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral preoperatoria por DTI. En este caso se identificó un área subcortical del lenguaje dentro del tumor y en relación al FLS-V durante la EEI, lo que condicionó un residuo tumoral en el que mediante una nueva tractografía intratumoral por DTI se volvió a reconstruir el FLS-V. Mediante el uso de análisis univariable, la diferencia observada entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,063$).

En la población estudiada en esta serie, la tractografía intratumoral por DTI preoperatoria tuvo un valor predictivo positivo del 100%, es decir, cuando el FLS-V se identificó dentro de la lesión mediante tractografía intratumoral por DTI de forma preoperatoria, la probabilidad de encontrar áreas del lenguaje subcorticales dentro del tumor y en relación al FLS-V mediante EEI fue del 100%, quedando siempre un resto tumoral asociado en el que se reconstruyó

nuevamente el FLS-V. De forma contraria, el valor predictivo negativo fue del 100%, lo que significa que si el fascículo no se identificó dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral por DTI preoperatoria, la probabilidad de una EEI subcortical negativa en relación al FLS-V fue del 100%, con ausencia de residuo tumoral en relación a dicho fascículo en todos los casos.

En 9 (56%) de los 16 casos incluidos en el estudio del lenguaje, el fascículo subcalloso no fue identificado dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral preoperatoria por DTI. En ninguno de estos casos se identificó función del lenguaje dentro del tumor y en relación al fascículo subcalloso durante la EEI subcortical, además, no quedaron restos tumorales en relación a dicho fascículo. En 7 (44%) de los 16 casos incluidos en el estudio del lenguaje el fascículo subcalloso fue identificado dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral preoperatoria por DTI. Sólo en 1 caso se identificó un área subcortical del lenguaje dentro del tumor y en relación al fascículo subcalloso durante la EEI, lo que condicionó un residuo tumoral en el que mediante una nueva tractografía intratumoral por DTI se volvió a reconstruir el fascículo subcalloso. Mediante el uso de análisis univariable, la diferencia observada entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,438$).

En la población estudiada en esta serie, la tractografía intratumoral por DTI preoperatoria tuvo un valor predictivo positivo del 14%, es decir, cuando el fascículo subcalloso se identificó dentro de la lesión mediante tractografía

intratumoral por DTI de forma preoperatoria, la probabilidad de encontrar áreas del lenguaje subcorticales dentro del tumor y en relación al fascículo subcalloso mediante EEI fue del 14%. De forma contraria, el valor predictivo negativo fue del 100%, lo que significa que si el fascículo no se identificó dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral por DTI preoperatoria, la probabilidad de una EEI subcortical negativa en relación al FFOI fue del 100%.

5.5 Resultados oncológicos y funcionales

Globalmente, se obtuvo un grado de resección tumoral medio del 76% (rango: 24 – 100), siendo el volumen medio del residuo tumoral de 16,4 cc (rango 0 – 167,5). En 5 (23%) de los 22 casos (números 1, 2, 3, 13 y 16) incluidos en esta serie se obtuvo una resección completa de la lesión. En ninguno de estos casos se identificó en el preoperatorio ninguno de los principales fascículos elocuentes estudiados en este trabajo (VP, FFOI, FAc y FLI). Sin embargo, sí se identificaron los siguientes fascículos: FLS-I (caso 19) cuerpo calloso (caso 2 y 3), frontal oblicuo (caso 1, 13 y 16), fascículo subcalloso (caso 1, 2, 13 y 16) y el cíngulo (caso 2, 3 y 16). Ninguno de estos fascículos presentó un límite funcional intraoperatorio mediante EEI. En 17 (77%) casos se consiguió una resección tumoral no completa: en 8 (36%) casos subtotal (números 7, 9, 10, 11, 12, 15, 18 y 21) y en 9 (41%) casos parcial (números 4, 5, 6, 8, 14, 17, 19, 20 y 22). En todos los casos con

resección tumoral no completa se identificó de forma preoperatoria alguno de los principales fascículos elocuentes estudiados en este trabajo (VP, FFOI, FAc y FLI) y, además, condicionaron la presencia de un límite funcional por el cual se detuvo la resección. La VP se identificó en 10 (45%) casos (números 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 14), el FFOI se identificó en 5 (23%) casos (números 15, 18, 20, 21 y 22), el FAc se identificó en 3 (14%) casos (19, 21 y 22) y el FLI se identificó en 5 (23%) casos (números 17, 18, 19, 21 y 22). En ninguno de los casos con resección no total se reconstruyeron a la vez la vía piramidal y alguno de los fascículos relacionados con el lenguaje, por lo que en ningún caso se encontraron límites funcionales motores y del lenguaje al mismo tiempo.

El estado funcional se mantuvo tras la intervención quirúrgica, obteniendo un KPS medio a los 6 meses del 86%, tan sólo 2 puntos por debajo del KPS medio prequirúrgico. En el único paciente con un déficit motor objetivado en la exploración física prequirúrgica (caso número 7) se produjo una mejoría de la focalidad tras la intervención, con la consecuente mejoría del KPS. Solamente en dos casos se produjo un empeoramiento en la exploración física a nivel motor. El caso número 6 presentó una paresia en la extremidad superior izquierda (3/5) de predominio distal, siendo el paciente con peor estado funcional a los 6 meses de la intervención (KPS 60%). El segundo caso que presentó secuela motora a los 6 meses tras la intervención fue el caso número 14, presentando discreta paresia braquial izquierda de predominio

proximal (4/5). Sin embargo esta nueva focalidad no modificó de forma significativa el estado funcional del paciente respecto al que tenía previo a la intervención quirúrgica. En ningún caso de esta serie se produjo una secuela en relación al lenguaje. En nuestra serie no se produjo ningún éxito. Finalmente, no se pudo establecer ninguna relación entre la identificación de los fascículos funcionales a estudio dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral prequirúrgica y el estado funcional del paciente en el preoperatorio. Tampoco se pudo establecer esta relación con el resultado funcional del paciente tras la intervención quirúrgica.

5.6 Resumen capacidad predictiva de cada fascículo estudiado

TABLA 8. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y potencia estadística de los fascículos estudiados.

	Límite funcional			Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	P
	si	no	si					
VP	si	0	10	100%	100%	100%	100%	0,00003
	no	6	0					
FFOI	si	0	5	100%	100%	100%	100%	0,00003
	no	11	0					
FAc	si	2	1	100%	87%	33%	100%	0,188
	no	13	0					
FLI	si	1	4	100%	91%	80%	100%	0,003
	no	11	0					
FLS-I	si	2	0	0%	88%	0%	100%	>0,05
	no	14	0					
FLS-H	si	1	0	0%	94%	0%	100%	>0,05
	no	15	0					
FLS-V	si	0	1	100%	100%	100%	100%	0,063
	no	15	0					
Frontal Oblicuo	si	3	0	0%	81%	0%	100%	>0,05
	no	13	0					
Cuerpo Calloso	si	10	0	0%	38%	0%	100%	>0,05
	no	6	0					
Fascículo Subcalloso	si	6	1	100%	60%	17%	100%	0,43
	no	9	0					
Cíngulo	si	5	0	0%	69%	0%	100%	>0,05
	no	11	0					
Uncinado	si	1	0	0%	94%	0%	100%	>0,05
	no	15	0					
Fascículo Accumbens	si	1	0	0%	94%	0%	100%	>0,05
	no	15	0					

Abreviaturas: **VP**: vía piramidal; **FFOI**: fascículo fronto-occipital inferior; **FAc**: fascículo arcuato; **FLI**: fascículo longitudinal inferior; **FLS-I**: fascículo longitudinal superior porción indirecta; **FLS-H**: fascículo longitudinal inferior porción horizontal; **FLS-V**: fascículo longitudinal inferior porción vertical; **VPP**: valor predictivo positivo; **VPN**: valor predictivo negativo.

5.7 Casos clínicos representativos

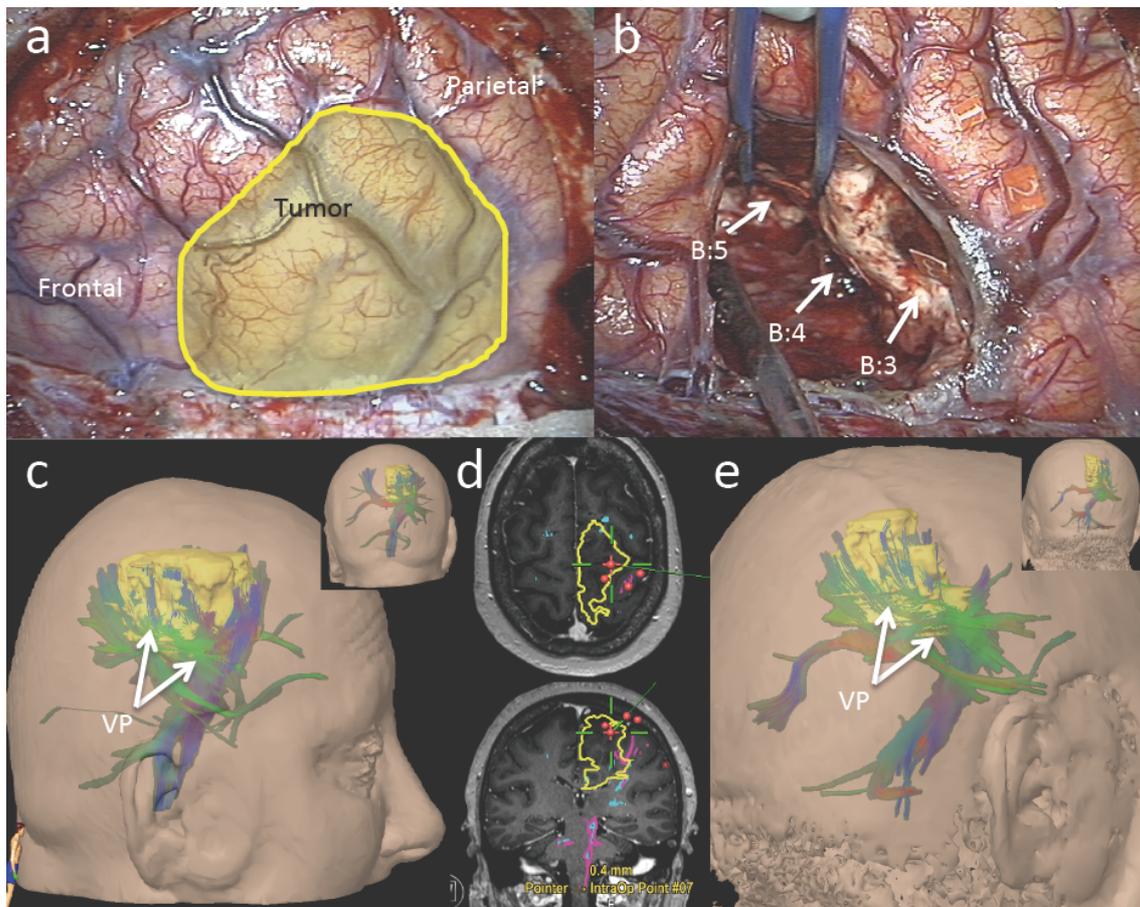


Figura 9. Glioma frontal derecho (caso número 14) en paciente mujer de 61 años diagnosticada a partir de crisis comicial. **(a)** Imagen intraoperatoria de la corteza cerebral donde se representa la proyección cortical del tumor. **(b)** Imagen intraoperatoria después de la resección tumoral. Los resultados de la estimulación eléctrica intraoperatoria subcortical fueron: Rojo 3= movimiento dedo pie izquierdo; Rojo 4= movimiento mano izquierda; Rojo 5= flexión dedos pie izquierdo; Rojo 6= flexión dedos mano izquierda. Se identificó un claro límite funcional motor intratumoral. **(c)** Tractografía intratumoral preoperatoria evidenciando la vía piramidal infiltrada por completo en su porción más craneal. **(d)** Correlación puntos funcionales con la vía piramidal mediante la neuronavegación, el punto marcado representa la bandera Roja 4. **(e)** Tractografía intratumoral del residuo tumoral en la que se confirmó la presencia de la vía piramidal en la masa tumoral.

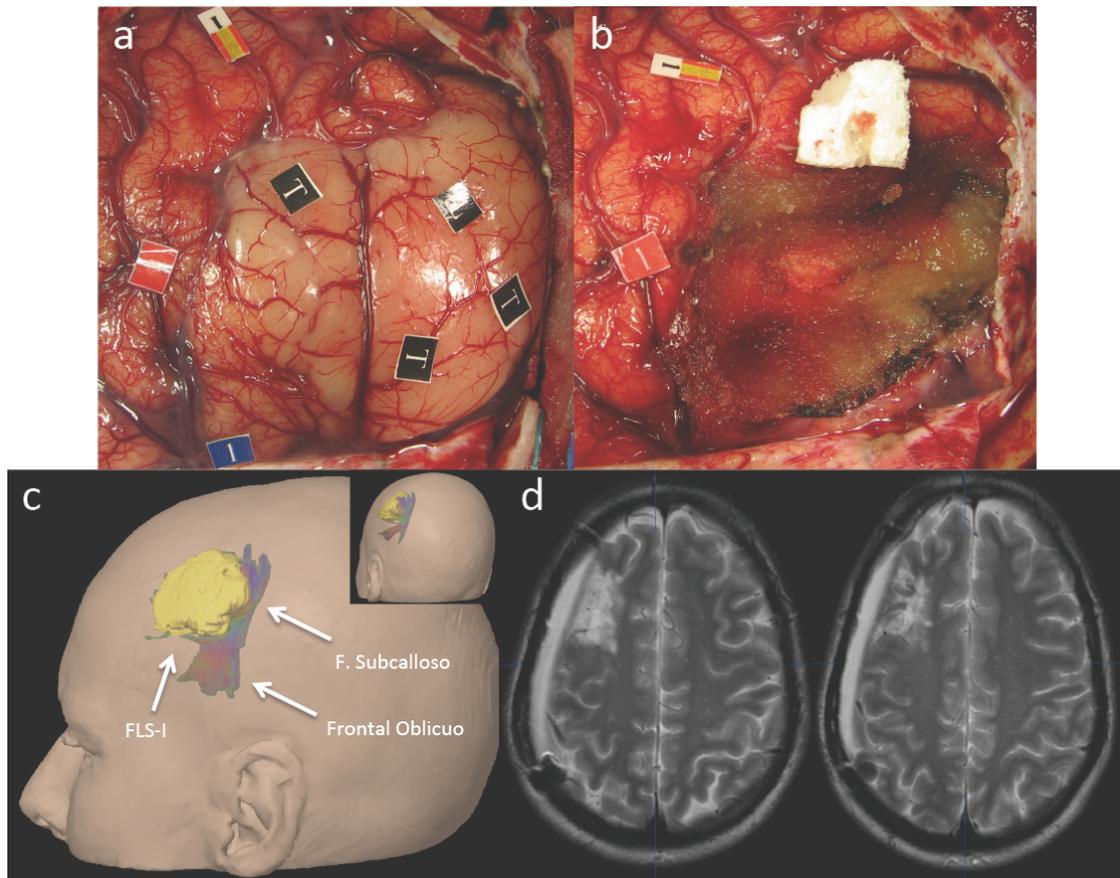


Figura 10. Glioma frontal izquierdo (caso número 1) diagnosticado a raíz de una crisis epiléptica. **(a)** Imagen tras la realización de la estimulación eléctrica intraoperatoria cortical. Los resultados fueron: Rojo-1= movimiento brazo derecho; Bandera-1= bloqueo del lenguaje (speech arrest); Azul-1= se indujo cuadro vertiginoso con la estimulación. **(b)** Imagen tras la resección tumoral. No se identificó ningún límite funcional pudiéndose realizar una resección completa de la lesión; **(c)** Tractografía intratumoral preoperatoria sin evidencia de ningún fascículo elocuente principal (VP, FFOI, FAc o FLI). Se identificaron fibras de la primera porción del FLS, el fascículo frontal oblicuo y el fascículo subcalloso.

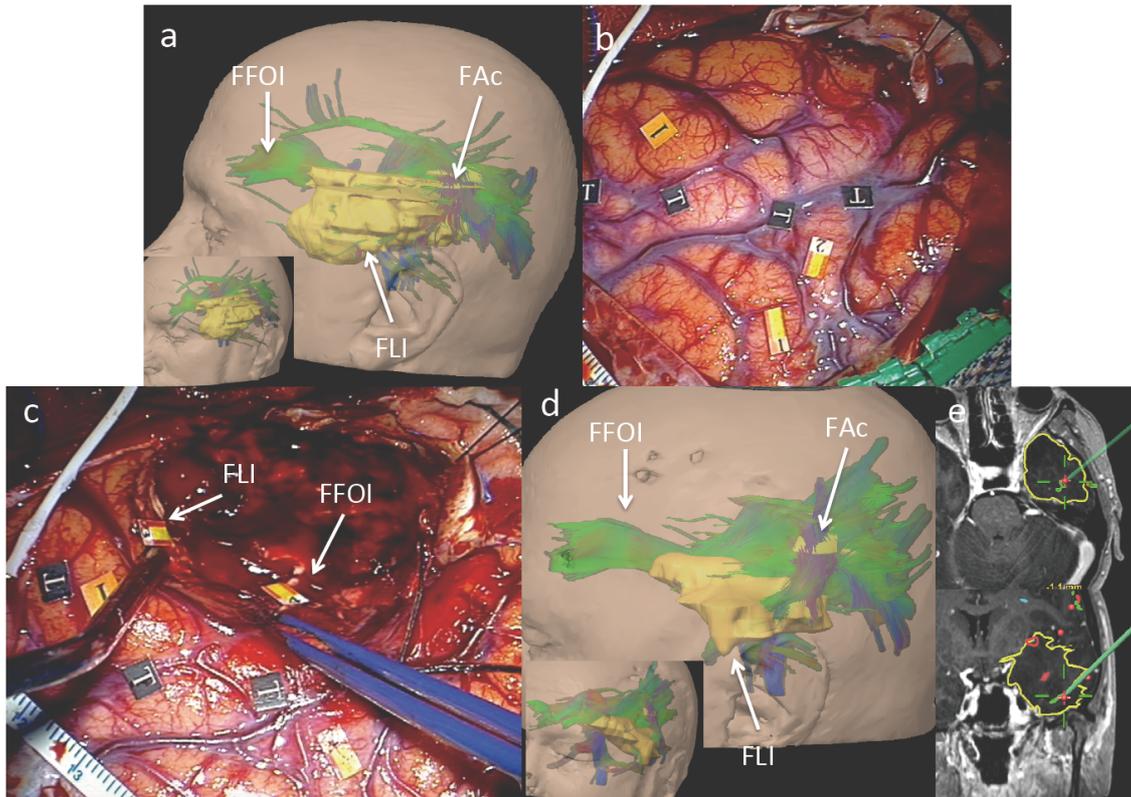


Figura 11. Se presenta el caso de un GDBG temporal izquierdo diagnosticado por episodio de crisis comiciales (Caso número 22) **(a)** Tractografía intratumoral prequirúrgica en la que se identificó el fascículo fronto-occipital inferior, el fascículo longitudinal inferior y el fascículo arcuato. **(b)** Imagen de la corteza cerebral tras la estimulación eléctrica intraoperatoria cortical. **(c)** Imagen tras finalizar la resección tumoral. Se identificaron límites funcionales del lenguaje: Bandera- 3= anomia (FLI); Bandera-4= anomia (FFOI). No se identificó límite funcional del fascículo arcuato, a pesar de haber sido reconstruido preoperatoriamente, por lo que fue considerado un resultado falso positivo **(d)** Tractografía intratumoral postoperatoria, se identificaron el fascículo fronto-occipital inferior, el fascículo longitudinal inferior y el fascículo arcuato. Se consideró que el falso negativo del fascículo arcuato fue condicionado por la disposición anatómica de los tractos en esta zona, puesto que el fascículo longitudinal inferior cubre el fascículo arcuato en la porción más inferior del lóbulo temporal.

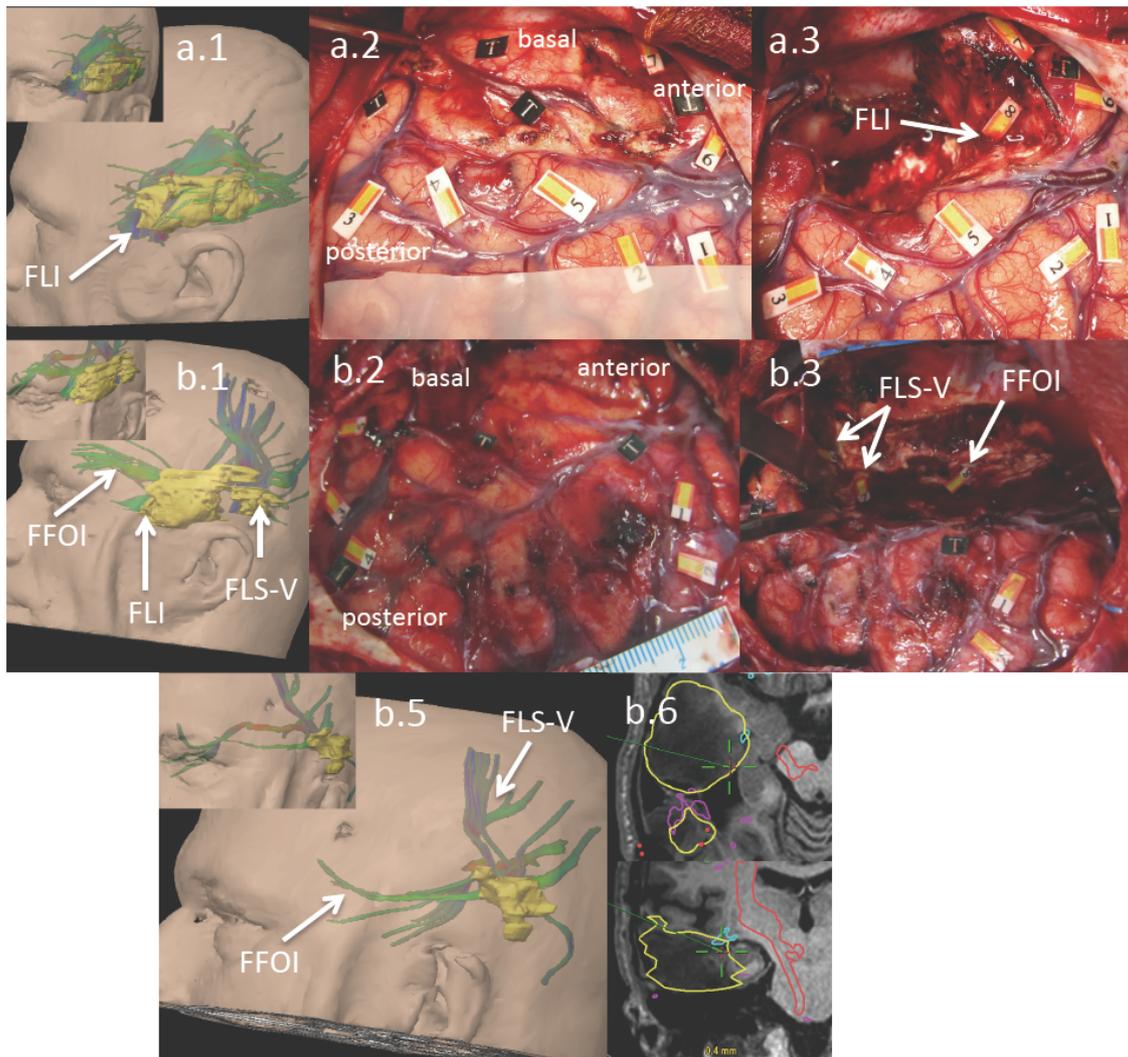


Figura 12. Se presenta la secuencia de reintervención en un caso de glioma temporal izquierdo con un lapso de tiempo entre intervenciones de 2 años (caso número 17 y 18). **(a.1)** Tractografía intratumoral preoperatoria de la primera intervención en la que se identificó claramente infiltrado el FLI en la porción más anterior de la lesión. **(a.2)** Imagen de la corteza cerebral tras la estimulación eléctrica intraoperatoria cortical. **(a.3)** Imagen tras finalizar la resección tumoral, se identificó un claro límite funcional subcortical de la resección, Bandera-8= parafasia semántica, se confirmó una clara relación entre el límite funcional y el FLI infiltrado. **(b.1)** Tractografía intratumoral preoperatoria de la segunda intervención quirúrgica. Se identificó el FLI, FFOI y el FLS-V, confirmando un claro crecimiento del residuo tumoral. **(b.2 y b.3)** Imagen de la corteza cerebral tras la estimulación eléctrica intraoperatoria cortical. **(b.5)** Tractografía intratumoral preoperatoria de la segunda intervención quirúrgica. Se identificó el FLI, FFOI y el FLS-V, confirmando un claro crecimiento del residuo tumoral. **(b.6)** Imagen de la corteza cerebral tras la estimulación eléctrica intraoperatoria cortical.

b.3) Imagen de la corteza cerebral y tras finalizar la resección tumoral. Se identificó un claro límite funcional: Bandera-6= parafasia semántica; Bandera-7= anomia y parafasias semánticas; Bandera-8= anomia. La correspondencia de los límites encontrados fue Bandera 6 y 7 presentó correlación anatómica con el FLS-V, mientras que la Bandera 8 presentó correlación anatómica con el FFOI. El FLI no fue identificado mediante estimulación eléctrica intraoperatoria. La causa de este falso negativo para el FLI fue justificada por fenómenos de plasticidad cerebral. **(b.5 y b.6)** Tractografía intratumoral postquirúrgica, se confirmó la presencia de FFOI y FLS-V y la ausencia del FLI.

6.DISCUSION

Durante la cirugía de los GDBG las áreas elocuentes cerebrales van a definir los límites de la resección quirúrgica, siendo la principal causa que impida su resección completa cuando éstas se encuentren dentro de la lesión (Talos et al. 2006). En un interesante trabajo, el grupo de Duffau (Ius et al. 2011) elabora un atlas de resecabilidad funcional de los GDBG, obtenido tras el análisis de los residuos funcionales de todos los gliomas operados mediante EEl cortical y subcortical. La principal conclusión del estudio fue que las regiones con mayor probabilidad de residuo tumoral funcional se encontraban localizadas en la sustancia blanca, correspondiendo en su mayoría a fascículos elocuentes previamente descritos como la VP, el FFOI o el FAc. Además, de forma más precisa describieron un riesgo superior al 70% de residuo tumoral cuando los fascículos mencionados se veían infiltrados por los GDBG. La explicación para estos resultados es que la sustancia blanca se encuentra menos sujeta a la reorganización funcional (plasticidad cerebral) inducida por el lento crecimiento tumoral que las áreas elocuentes corticales. Teniendo esto en cuenta, se podría considerar que la identificación de fascículos elocuentes dentro de la masa tumoral permitiría pronosticar la presencia de áreas funcionales en su interior con alta probabilidad. En la actualidad, la tractografía por DTI es la única técnica radiológica que de forma no invasiva permite identificar y reconstruir los tractos de sustancia blanca y su relación con cualquier lesión ocupante de espacio intracraneal, pero esta técnica, puramente estructural, no aporta información alguna sobre la función de los

tractos estudiados (Catani et al. 2002; Mori et al. 2002; Jellison et al. 2004). Sin embargo, en nuestro estudio, basándonos en los resultados de los y cols, demostramos que la identificación de los principales tractos elocuentes dentro de los GDBG mediante tractografía intratumoral por DTI permite predecir con alta probabilidad la presencia de áreas elocuentes dentro del tumor y, por consiguiente, la imposibilidad de una resección completa. De esta manera, aprovechándonos del crecimiento lento e invasivo propio de los GDBG y de la baja capacidad reorganizativa funcional de la sustancia blanca, “dotamos” a la tractografía por DTI de una capacidad funcional hasta ahora no descrita, con las importantes implicaciones clínicas que esto conlleva.

6.1 Dificultades asociadas a la tractografía por DTI

A lo largo de los últimos años, la tractografía no sólo ha permitido aumentar de forma exponencial los conocimientos sobre anatomía subcortical, si no que además su uso se ha extendido a todas las áreas de la neurociencia con multitud de aplicaciones clínicas (Catani et al. 2002; El-Koussy et al. 2002; Jellison et al. 2004; Catani et al. 2005; Luat and Chugani 2008; Medina and Gaviria 2008; Sigal et al. 2012). Sin embargo, a pesar de su creciente popularidad no debemos olvidar que los resultados obtenidos mediante esta técnica no representan la anatomía real, si no que tan sólo suponen una

estimación aproximada de los fascículos estudiados (Potgieser et al. 2014). De hecho, la sensibilidad y especificidad de la tractografía depende de múltiples pasos y factores metodológicos, lo que en numerosas ocasiones puede ocasionar la aparición de falsos positivos y falsos negativos (Mandelli et al. 2014; Campbell and Pike 2014), lo que en el ámbito neuroquirúrgico puede conducir a decisiones equivocadas con un alto coste para el paciente.

Con intención de minimizar estos problemas y optimizar los resultados, en los últimos años han aparecido múltiples innovaciones en el campo de la tractografía como nuevos modelos de difusión o nuevos algoritmos de tractografía (Behrens et al. 2013). Sin embargo, lejos de unificar criterios y sistematizar el procedimiento con intención de homogeneizar los resultados obtenidos, se ha conseguido más bien lo contrario. Por ejemplo, en un estudio en el que se pedía a diferentes equipos con amplia experiencia en tractografía y que usaban diferentes modelos, sistemas y protocolos, se solicitó la reconstrucción de los fascículos que rodeaban un tumor cerebral. Los resultados se equiparaban en la reconstrucción macroscópica del tracto y su orientación, pero mostraron importantes diferencias a la hora de reconstruir las fibras en relación a la cavidad tumoral, probablemente las más importantes en la toma de decisiones clínicas en relación al caso planteado (Pujol et al. 2014). En la práctica clínica habitual las porciones de los fascículos en más íntima relación con el tumor (más afectadas por el desplazamiento, edema o infiltración) son las más complejas de reconstruir con fiabilidad, siendo las más

dependientes, entre otras cosas, de la experiencia y conocimientos del usuario. Precisamente estas zonas críticas de tratamiento son las que deben tener el mayor grado de reproducibilidad y seguridad en el resultado obtenido, puesto que es en estos puntos donde los errores diagnósticos suponen un mayor riesgo para el paciente. En otros trabajos, también se obtuvieron resultados dispares tras comparar los fascículos resultantes de diferentes programas de tractografía usados por los mismos usuarios en un grupo de pacientes sanos (Bürgel et al. 2009; Feigl et al. 2014). En nuestro trabajo, mediante el uso de una RM de 3T, un algoritmo de tractografía probabilístico y la aplicación de un protocolo sencillo y fácilmente reproducible mediante la selección del volumen tumoral como único ROI, conseguimos identificar con alta probabilidad y fiabilidad la presencia de todas fibras de sustancia blanca en el interior de un GDBG. De hecho, nuestra serie no presenta ningún resultado falso negativo, lo que implica que cuando ha habido fibras elocuentes infiltradas siempre las hemos detectado.

La distorsión anatómica de la anatomía subcortical generada por la presencia de un tumor cerebral supone una de las principales dificultades para una adecuada selección manual del ROI a partir del cual se iniciará el proceso de tractografía (Kinoshita et al. 2005). La selección de múltiples ROIs en los mapas de color direccionales de FA, asistida mediante el uso de atlas de referencia anatómicos, han demostrado utilidad para obtener una adecuada reconstrucción de los principales tractos, incluso cuando éstos se encuentran

desplazados de su posición normal (Leclercq et al. 2011). Sin embargo, esta técnica pierde su precisión cuando las fibras peritumorales presentan una disminución de la FA secundaria a edema o infiltración, siendo esto último altamente frecuente en GDBG (Schonberg et al. 2006). Con intención de sistematizar este paso en la tractografía también se ha descrito el uso de la RMf para definir los ROIs de los principales tractos elocuentes tanto motores como del lenguaje (Schonberg et al. 2006; Staempfli et al. 2008 Kleiser et al. 2010). Aunque se han publicado buenos resultados (Schonberg et al. 2006), esta técnica presenta importantes limitaciones relacionadas con la baja sensibilidad y especificidad de la RMf en un ambiente tumoral. Además, sólo permite la reconstrucción de los tractos más importantes obviando el resto de fascículos (Lehericy et al. 2000; Roux et al. 2001; Schiffbauer et al. 2001). Finalmente, se han desarrollado procesos automatizados para la selección del ROI con resultados superponibles a los procesos manuales en pacientes sanos. No obstante, estos resultados no fueron reproducidos en condiciones patológicas (Zhang et al. 2008). La selección del volumen tumoral en los GDBG como único ROI para iniciar el proceso de tractografía utilizada en nuestro trabajo, se trata de una técnica altamente sencilla y reproducible, que asegura la reconstrucción de todas las fibras incluidas en la masa tumoral independientemente de la distorsión anatómica de los tractos. En este protocolo el único paso que puede dar lugar a cierto grado de conflicto es definir de forma precisa el volumen tumoral. Este proceso se realizó mediante

el uso de la estación de trabajo de la neuronavegación, donde cuidadosamente delimitamos el volumen tumoral en las secuencias de RM potenciadas en FLAIR. El principal problema que podemos encontrar mediante el uso de este protocolo deriva de la presencia de edema perilesional, indistinguible de la masa tumoral en las secuencias de RM utilizadas, ya que la selección del edema como tumor puede dar lugar a la presencia de falsos positivos. Por consiguiente, los GDBG con edema peritumoral asociado deberían ser excluidos y no considerar el estudio de las fibras intratumorales mediante este protocolo. Sin embargo, debemos remarcar que la presencia de edema perilesional en GDBG es una situación muy infrecuente, de hecho en nuestra serie ningún caso a sido excluido por este motivo. Otras circunstancias que puede generar conflicto en el momento de definir la masa tumoral, se dan en los pacientes postoperados. La presencia de edema postquirúrgico o restos hemáticos en una RM postquirúrgica inmediata o áreas de gliosis en los estudios tardíos pueden dificultar una adecuada reconstrucción del volumen tumoral. Aunque es importante tener en consideración estas circunstancias, dado que pueden generar resultados erróneos, en nuestro estudio no hemos obtenido ningún falso resultado derivado de ello. Por consiguiente, no consideramos que pueda suponer una limitación importante para la práctica clínica habitual.

Como ya se ha comentado, el efecto del tumor sobre los fascículos de sustancia blanca no sólo se limita a una alteración puramente estructural, sino

que además puede condicionar en gran medida sus características biofísicas. El edema cerebral, la infiltración tumoral o la propia alteración estructural, sin necesidad de que exista una interrupción real en el curso del fascículo, generan una disminución del valor de la anisotropía muy por debajo de los umbrales de FA seleccionados de forma habitual (Witwer et al. 2002; Inoue et al. 2005; Goebell et al. 2006). Esta tendencia a la isotropía de la sustancia blanca en regiones peritumorales puede impedir una correcta reconstrucción del tracto estudiado, puesto que aquellas fibras con un valor de anisotropía inferior al umbral seleccionado no serán reconstruidas (Stadlbauer et al. 2007). De esta manera corremos el riesgo de no identificar porciones del tracto infiltradas por el tumor, precisamente uno de los puntos más importantes en nuestro estudio. Algunos autores han optado por disminuir de forma importante el umbral de FA utilizado, con la intención de asegurar la reconstrucción de todas las fibras que componen el tracto (Stadlbauer et al. 2007; Bello et al. 2008). Sin embargo, esta práctica supone el riesgo de reconstruir tractos aberrantes que no corresponden a la anatomía normal (Leclercq et al. 2011). En nuestro estudio se utilizó de inicio y de forma sistemática un umbral de FA muy bajo (0,1) (Bello et al. 2008). Con este umbral, en la mayoría de casos la reconstrucción de fascículos resultantes fue muy difícil de interpretar debido a la gran cantidad de fibras identificadas. Por este motivo, partiendo de ese umbral fuimos aumentándolo de forma progresiva hasta identificar adecuadamente la anatomía de los tractos a los que pertenecían las fibras

infiltradas por el tumor. De esta forma, y combinado con el uso del volumen tumoral como único ROI, se identificaron siempre los fascículos infiltrados, lo que supone que no tuvimos ningún falso negativo.

Por último, aunque sin guardar relación directa con el proceso de tractografía, el método usado para estudiar la concordancia de los fascículos reconstruidos en el preoperatorio con los límites funcionales encontrados mediante el uso de EEI puede modificar la validez de los resultados obtenidos. Una gran mayoría de autores han utilizado los sistemas de neuronavegación intraoperatorios para establecer esta concordancia (Berman et al. 2004; Nimsky et al. 2006a; Zhu et al. 2012; Zolal et al. 2012). Sin embargo, estos sistemas presentan un importante inconveniente, puesto que pierden precisión durante el procedimiento quirúrgico debido al desplazamiento que sufren las estructuras cerebrales a lo largo de la intervención. Este fenómeno viene causado por la pérdida de líquido cefalorraquídeo, el vaciamiento tumoral y el propio efecto de la gravedad, entre otras cosas, y aumenta a medida que avanza la cirugía, siendo mayor en las estructuras profundas, donde se ha llegado a estimar un rango de desplazamiento entre 8 y 15 mm, respecto a su localización original (Berman et al. 2004; Nimsky et al. 2006a; Romano et al. 2011). Este fenómeno puede minimizarse, pero nunca evitarse por completo (Bello et al. 2008). Teniendo en cuenta este desplazamiento algunos autores han propuesto una distancia máxima entre el borde del tracto reconstruido y el punto de función encontrado y marcado con la navegación, generalmente 8 o

10 mm (Bello et al. 2008; Zhu et al. 2012) por encima de la cual se consideraba que no existía congruencia entre el DTI y el límite funcional encontrado. Sin embargo, debemos tener en cuenta que dependiendo de dónde se fije esta distancia la sensibilidad y especificidad de la prueba se verá modificada (Zhu et al. 2012). Otros autores han utilizado la tractografía intraoperatoria para reajustar a “tiempo real” la ubicación de los tractos (Maesawa et al 2010; Romano et al. 2011). Aunque este método se ha mostrado útil para establecer una adecuada correlación, en la actualidad se trata de un método muy costoso, que aumenta de forma significativa el tiempo del procedimiento y, además, la presencia de sangre o aire presentes durante el procedimiento, pueden generar resultados equivocados (Zhu et al. 2012). En nuestro estudio hemos utilizado la neuronavegación para establecer una correlación intraoperatoria, seleccionando una distancia máxima de 10 mm y, además, hemos realizado una confirmación postoperatoria de los hallazgos valorando la presencia del tracto estudiado mediante una nueva tractografía intratumoral en el residuo tumoral. De esta forma eliminamos el riesgo de establecer falsas concordancias. Aunque el uso de la RM postoperatoria para confirmar la concordancia ya ha sido reportado en la literatura (Kamada et al. 2012), esta es la primera vez que se utiliza la neuronavegación intraoperatoria y la tractografía postoperatoria para confirmar los resultados obtenidos.

6.2 Análisis de los resultados falsos positivos

Un resultado falso positivo es aquel en el que mediante tractografía intratumoral preoperatoria se reconstruyen las fibras dentro del tumor, pero no se identifica un área de función dentro de la lesión que limite el grado de resección. El problema con los falsos positivos es que pueden condicionar un menor grado exéresis, lo que daría lugar a un residuo tumoral postoperatorio. Varios trabajos han encontrado falsos positivos en sus resultados, condicionados, en su mayoría, por una selección imprecisa del ROI a partir del cual se iniciaba el proceso de tractografía, o por el uso de un umbral de FA excesivamente bajo, seleccionado con intención de asegurar la reconstrucción de las fibras infiltradas o afectadas por el edema peritumoral (Le Bihan et al. 2006; Leclercq et al 2011; Lerner et al. 2014). En nuestro estudio obtuvimos 3 resultados falsos positivos, en dos casos relacionados con el FAc (caso número 21 y 22), y en el tercer caso en relación al FLI (caso número 18). Tras analizar los tres casos detenidamente, consideramos que ninguno de ellos tuvo su origen en el proceso de tractografía intratumoral; por contra, consideramos que la aparición de estos resultados falsos positivos tuvo relación con la disposición solapada de los tractos del lenguaje en el lóbulo temporal (en los dos casos del FAc) y con fenómenos de reorganización funcional del SNC (en el caso del FLI).

En los 2 casos en los que el FAc fue identificado dentro de la masa tumoral en la tractografía prequirúrgica y posteriormente no identificado durante la EEI, consideramos que la presencia del FLI reconstruido también en ambos casos, condicionó un límite funcional identificado mediante EEI, lo que detuvo la resección del tumor antes de poder estimular e identificar el FAc. Posteriormente, en la tractografía intratumoral postquirúrgica de ambos casos, en la que se utilizó como ROI el residuo condicionado por el límite funcional definido por el FLI, se reconstruyó igualmente el FAc, el cual mantuvo su relación anatómica con el FLI. Por consiguiente, la presencia de las mismas fibras del FAc manteniendo su relación con el FLI, sirvió de confirmación a nuestra teoría rechazando la posibilidad de una reconstrucción aberrante del fascículo. En la Fig. 11 se presenta el caso 22, mostrando la relación de los fascículos en la tractografía peroperatoria y su relación con los límites funcionales de lenguaje obtenidos mediante EEI.

Trabajos recientes de tractografía por DTI han determinado que el FAc es una porción del FLS, del cual forma la denominada vía directa que conecta la circunvolución temporal media e inferior con la corteza del lóbulo frontal lateral (Catani et al. 2005; Catani and Thiebaut 2008; Fernández-Miranda et al. 2008; Lawes et al. 2008). La EEI del FAc induce de forma reproducible parafasias fonémicas, es decir, se reemplazan los fonemas de una palabra dando lugar a otra que se parece en los fonemas que la componen (Duffau et al. 2002). Actualmente se considera que el FAc supone la principal vía

fonológica dorsal del lenguaje (Hickok and Poeppel 2004). De forma característica, la disposición curvada de sus fibras transcurre en un plano profundo en relación al FLI, de manera que en lesiones temporales inferiores que infiltren a ambos fascículos el FLI será identificado antes que el FAc, por lo que la resección se detendrá sin posibilidad de identificar este último.

El tercer falso positivo de nuestro estudio (caso número 18, ver Figura 12) corresponde a una reintervención, en la que en la tractografía intratumoral prequirúrgica se identificaron el FLI y el FFOI. Durante la resección no se encontró un límite funcional en relación a FLI pudiendo ser resecado, sin presentar ningún trastorno del lenguaje asociado en el postoperatorio. En este caso sí se encontró un límite funcional en relación al FFOI lo que detuvo la resección tumoral, quedando un resto donde se reconstruyó el FFOI y no el FLI. En la primera intervención de este paciente, realizada 2 años antes, en la tractografía intratumoral prequirúrgica se identificó únicamente el FLI. Durante el procedimiento se encontró un límite funcional en relación a este fascículo, lo que detuvo la resección tumoral. En el residuo tumoral se reconstruyó el FLI. Teniendo en cuenta los resultados de la primera cirugía y los hallazgos que se producen en la segunda, parece claro que este falso positivo se produjo por el conocido fenómeno de plasticidad cerebral, el cual puede ser inducido tanto por el lento crecimiento tumoral, como por el propio efecto de la intervención quirúrgica previa (Ius et al. 2011).

En el interesante trabajo publicado por Lus y cols (Lus et al. 2011), del que hacemos referencia al principio de la discusión, se observa que los principales fascículos elocuentes (VP, FFOI y FAc) tienen muy baja capacidad de reorganización funcional, por lo que la infiltración de estos supone un riesgo superior al 70% de presentar un residuo tumoral funcional. Sin embargo, el FLI lo definen como potencialmente resecable. En este mismo grupo de potencialmente resecable se encuentra el fascículo uncinado, el cual generalmente puede ser extirpado sin generar alteraciones del lenguaje. Este mayor grado de resecabilidad de estos fascículos probablemente indique que no presentan funciones esenciales en la elaboración del lenguaje. Lo que puede venir justificado por el hecho de que la vía fonológica ventral del lenguaje esté constituida, al menos, por dos vías paralelas: una directa compuesta por el FFOI, y otra indirecta formada por el fascículo uncinado y el FLI, pudiendo esta última ser compensada en caso de lesión por la vía directa (Duffau et al. 2005). En este sentido se considera que la resección de esta vía indirecta sin generar déficit queda supeditada a la indemnidad del FFOI o vía directa (Duffau et al. 2009). Sin embargo, debemos destacar que en nuestro estudio en los otros 4 pacientes (números 16, 17, 19 y 22) en los que se identificó el FLI de forma preoperatoria se correlacionó con un límite funcional que detuvo la resección tumoral dejando un residuo.

A pesar de que, lógicamente, centramos nuestro trabajo en el análisis de los principales tractos elocuentes que han condicionado un límite funcional (VP,

FFOI, FAc y FLI) durante las cirugías, la tractografía intratumoral por DTI realizada en todos los casos ha permitido reconstruir además otros fascículos de sustancia blanca que, en su mayoría, no han sido correlacionados con un límite funcional mediante EEI subcortical. Siendo estrictos y teniendo en cuenta la variable final que valoramos en este trabajo (predicción de límite funcional subcortical intraoperatorio relacionado con el lenguaje), la identificación de estos fascículos mediante tractografía intratumoral prequirúrgica debería ser considerada como falsos positivos. Es importante recalcar que durante la cirugía únicamente se ha evaluado la función motora y la función del lenguaje mediante una tarea de nominación de imágenes. Probablemente, si mediante la EEI hubiéramos estudiado más funciones que el movimiento y el lenguaje, habríamos encontrado función en algunos de estos fascículos, lo cual detendría la resección tumoral. Por ejemplo, el cíngulo se asocia a funciones de la memoria, por lo que si de forma sistemática hubiéramos valorado la memoria en los pacientes con infiltración tumoral del cíngulo, probablemente hubiéramos encontrado un límite funcional de la resección. Este punto supone una importante limitación de nuestro estudio inherente a las limitaciones de la EEI (Skirboll et al. 1996).

6.3 Análisis de los falsos negativos

Un resultado falso negativo es aquel en el que mediante tractografía intratumoral preoperatoria no se reconstruyen las fibras dentro del tumor, pero sí se identifica un área de función dentro de la lesión que limita el grado de resección. El problema con los falsos negativos es que pueden condicionar una resección superior a la aconsejable, pudiendo ocasionar secuelas neurológicas irreversibles. Múltiples trabajos han publicado resultados falsos negativos, de hecho, en la actualidad la ausencia de fibras en la tractografía prequirúrgica no permite descartar de forma definitiva la presencia de fibras de un tracto de sustancia blanca (Stadlbauer et al. 2007; Bello et al. 2008; Leclercq et al. 2010). Al igual que con los falsos positivos, una mala selección del ROI a partir del cual se inicia el proceso de tractografía y, sobre todo, la selección de un umbral excesivamente alto son los principales factores asociados a la presencia de falsos negativos. Como ya se ha comentado, en nuestro trabajo no hemos encontrado ningún resultado falso negativo. Consideramos que esta alta fiabilidad en la detección de las fibras incluidas dentro de la masa tumoral es consecuencia de la selección del volumen tumoral como único ROI a partir del cual iniciamos el proceso de tractografía.

Otros factores como la selección del algoritmo de tractografía utilizado o la potencia de la RM con la que se realiza la adquisición de datos, se han asociado con la sensibilidad de la tractografía para la detección de fibras y, por

lo tanto, con la presencia de resultados falsos negativos (Bello et al. 2008; Leclercq et al. 2010; Lerner et al 2014; Küpper et al. 2014). Por un lado, el uso de un algoritmo determinístico, el más usado en el medio neuroquirúrgico, se ha mostrado menos preciso en la reconstrucción de los fascículos que el algoritmo probabilístico. Esta imprecisión se hace más manifiesta en dos situaciones claramente definidas en la literatura: en áreas de cruce de fibras, donde en un mismo voxel se encuentran fibras con múltiples orientaciones diferentes, como sucede en el centro semioval o en la encrucijada temporo-parietal; y en los cambios bruscos de dirección, es decir, donde los fascículos presentan un ángulo de giro muy pronunciado, imposible de detectar mediante un algoritmo determinístico, como sucede en la porción más craneal y lateral de la vía piramidal (Virta et al. 1999; Kinoshita et al. 2005; Lerner et al. 2014; Küpper et al. 2014). En estas circunstancias, el uso de un algoritmo probabilístico, el que hemos utilizado en nuestro trabajo, se ha mostrado más sensible que el algoritmo determinístico (Lerner et al. 2014; Küpper et al. 2014). Por otro lado, la potencia de la RM utilizada se considera un factor determinante en la capacidad de la tractografía para demostrar la presencia de fibras mediante tractografía por DTI debido, básicamente, a una mejoría en la relación señal – ruido de los datos obtenidos (Jaerman et al. 2004; Okada et al. 2006; Bello et al. 2008). Por consiguiente, una RM de 3T presenta mayor sensibilidad que una RM de 1,5T, con menor incidencia de falsos negativos. La potencia de la RM utilizada en nuestro trabajo fue de 3T.

6.4 Predicción del grado de resección

La predicción preoperatoria de la posibilidad de realizar una resección completa en un GDBG aporta una información de enorme valor, puesto que permite al cirujano hacer una estimación aproximada sobre la posible evolución de la enfermedad, lo que, a su vez, le permitirá una mejor planificación del tratamiento a seguir y, por consiguiente, dar a los pacientes y familiares una mejor información y consejo terapéutico. En nuestro estudio, no sólo demostramos que la tractografía intratumoral por DTI es una herramienta fiable a la hora de predecir la identificación de función dentro del tumor, sino que además se demuestra que permite predecir con precisión la posibilidad de llevar a cabo una resección completa de la lesión. De hecho, en todos los casos de nuestra serie, en los que no se identificó ningún fascículo elocuente dentro de la lesión mediante tractografía intratumoral por DTI se obtuvo una resección completa de la lesión. Por el contrario, en todos aquellos casos en los que se reconstruyó al menos un fascículo elocuente dentro de la lesión no se obtuvo una resección total. Estos resultados nos permiten decir que la no detección de fascículos elocuentes dentro del tumor mediante la tractografía intratumoral por DTI podría predecir la resección completa de la lesión en los GDBG localizados a nivel frontal bilateral y temporal izquierdo.

Recientemente, el grupo de Bello ha publicado 2 trabajos en los que utilizan los hallazgos de la tractografía preoperatoria para estimar la posibilidad

de llevar a cabo una resección completa de un tumor cerebral (Castellano et al. 2011; Bertani et al. 2012). En el artículo de Castellano y cols se analizó mediante DTI la relación existente entre los principales fascículos elocuentes - vía piramidal (VP), fascículo fronto-occipital inferior (FFOI) y fascículo longitudinal superior (FLS) - y el tumor a tratar. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto que la presencia de infiltración o desplazamiento de la VP o infiltración del FFOI predecían una baja probabilidad de conseguir una resección tumoral completa. Mientras, en el artículo de Bertani y cols se limitó el análisis al FFOI, evidenciando una clara relación entre infiltración del fascículo definida mediante tractografía e imposibilidad de una resección total del tumor. A pesar de sus interesantes resultados, y describir por primera vez en la literatura la capacidad predictiva de la tractografía por DTI preoperatoria del grado de resección tumoral, consideramos que estos trabajos presentan una serie de deficiencias metodológicas que disminuyen la fiabilidad de sus resultados. En primer lugar, estudian un grupo heterogéneo de lesiones incluyendo gliomas de bajo grado, entre los cuales se encuentra un tumor disembrionoplástico, y gliomas de alto grado. Por un lado, los tumores disembrionoplásticos son lesiones bien delimitadas que, generalmente, no infiltran el tejido perilesional y en los que su resección puede dar lugar a una curación de la enfermedad (Wallner et al. 1988); mientras que los gliomas de alto grado por definición presentan un comportamiento más rápido y agresivo, en el que los fascículos perilesionales se ven desplazados y destruidos a medida que

son infiltrados por el tumor, sin preservar su función dentro de la masa tumoral como sucede en los GDBG (Holodny et al. 2001; Clark et al. 2003; Abhinay et al. 2015). Por consiguiente, teniendo en cuenta las importantes diferencias en el comportamiento biológico y en la relación que guardan estos tumores con el parénquima cerebral adyacente, considerar el estudio de estas lesiones en conjunto puede dar lugar a resultados equivocados. En segundo lugar, no se establece una correlación funcional entre los tractos reconstruidos y los resultados de la EEI, puesto que tan solo estudian el estado de los fascículos en el preoperatorio y el volumen del residuo tumoral final. Este es un importante factor que consideramos resta fiabilidad a este interesante trabajo, puesto que como hemos comentado las alteraciones de la anatomía subcortical y de sus características biofísicas pueden condicionar la aparición de resultados falsos positivos y negativos, circunstancia que en este trabajo no es confirmada. Además, una correlación funcional les hubiera permitido, probablemente, evitar el volumen tumoral como factor de confusión en la infiltración tumoral del FFOI. Finalmente, en ambos trabajos del grupo de Bello se realiza un estudio dirigido a los considerados como principales fascículos elocuentes (VP, FFOI y FLS), obviamente esto no lo consideramos un error metodológico, pero sí lo convierte en un estudio más limitado que el realizado por nosotros, en el que analizamos todos los fascículos que se ven infiltrados por el tumor.

6.5 Limitaciones de nuestro estudio

Existen algunas limitaciones en nuestro estudio. La primera es que la capacidad predictiva funcional de la tractografía intratumoral por DTI solamente puede ser aplicada a los GDBG. Esto es debido al característico crecimiento lento e infiltrativo que presentan los GDBG, el cual permite que los fascículos elocuentes preserven su función a pesar de encontrarse infiltrados por la lesión (Jbabdi et al. 2005; Fernández-Miranda et al. 2012); mientras que por el contrario, otras lesiones como los gliomas de alto grado o metástasis desplazan o infiltran los fascículos perilesionales interrumpiendo su curso, pero no los incluyen dentro de su masa tumoral manteniendo su función (Holodny et al. 2001; Clark et al. 2003; Abhinay et al. 2015). Además, las metástasis y gliomas se ven afectadas con alta frecuencia por edema perilesional, al contrario que los GDBG. Como ya hemos comentado, la presencia de edema perilesional genera la aparición de resultados falsos positivos disminuyendo la fiabilidad de la prueba.

En segundo lugar, esta técnica no nos permite estudiar con la misma fiabilidad todos los GDBG hemisféricos. Al inicio del estudio se decidió excluir todos los gliomas localizados en el lóbulo de la ínsula, debido a que en muchos de los casos durante la cirugía se presentaron límites de resección anatómicos, como el límen de la ínsula con presencia de arterias lentículo-estriadas, y no puramente funcionales. Esto originó la aparición de múltiples resultados falsos

positivos, ya que algunos de los fascículos reconstruidos (principalmente la vía piramidal) no eran identificados mediante EEI, debido a la imposibilidad para continuar la intervención a causa de un límite anatómico, y no por que realmente el fascículo identificado no estuviera presente. Ante estas circunstancias, consideramos que la tractografía intratumoral por DTI no es una buena herramienta para la predicción de elocuencia intratumoral en GDBG localizados en la ínsula.

En tercer lugar, la capacidad predictiva de elocuencia dentro de los GDBG demostrada en este trabajo por la tractografía intratumoral por DTI, depende de la correlación que nosotros hemos establecido con la EEI y, siendo más precisos, de las funciones que han sido valoradas, que en nuestro caso han sido motoras y del lenguaje. A pesar de haber identificado todos los fascículos infiltrados por el tumor, en un importante número de tractos (uncinado, cíngulo, cuerpo caloso, subcaloso, etc) no ha sido reconocido un límite funcional. Probablemente, en algunos casos esta ausencia de límite funcional sea debido a que nosotros no hemos valorado de forma adecuada mediante la EEI la función relacionada a esos fascículos, más que a una falta real de función. Por ejemplo, el cíngulo es un tracto asociado a funciones de memoria, por lo que si de forma sistemática hubiéramos evaluado esta función mediante EEI, con alta probabilidad hubiéramos encontrado un límite funcional dejando residuo tumoral elocuente. Por lo que queda claro que la capacidad de

identificar tractos elocuentes de la tractografía dependerá de las funciones estudiadas intraoperatoriamente.

Por último, es importante recordar que los valores predictivos de una prueba están claramente condicionados por la prevalencia del factor que queremos detectar. La disminución de la prevalencia aumentará la probabilidad de detectar el factor cuando no está presente (falsos positivos) lo que a su vez hará caer el valor predictivo positivo. Por otro lado, la baja prevalencia reducirá la probabilidad de no detectar el factor cuando está presente (falsos negativos) lo que a su vez elevará el valor predictivo negativo de la prueba. En nuestro trabajo la “prevalencia” viene condicionada por la anatomía de los tractos y la localización de los tumores. Por ejemplo, el FLI es un tracto que recorre el lóbulo temporal de delante a atrás y por tanto estará en íntimo contacto con los tumores del lóbulo temporal. Por eso, podemos considerar que el FLI tiene “alta prevalencia” en los tumores del lóbulo temporal. En esta serie, el 27% de los tumores estaban localizados en el lóbulo temporal, lo que tenderá a aumentar el valor predictivo positivo de la tractografía intratumoral del FLI a la hora de detectar áreas de función en relación con ese fascículo. Por el contrario, el FLS-H está formado por fibras horizontales que discurren por el interior del lóbulo parietal inferior. En nuestro trabajo solo se reconstruyó mediante tractografía intratumoral el FLS-H en un paciente porque la mayoría de tumores estaban alejados del lóbulo parietal inferior. Por eso podemos considerar que el FLS-H tiene muy baja “prevalencia” en nuestra serie, lo que probablemente

haya contribuido al bajo valor predictivo positivo encontrado para la detección de este tracto. Para superar esta limitación sería necesaria una serie más larga de pacientes con más tumores en localizaciones como el lóbulo parietal u occipital.

7.CONCLUSIONES

En este trabajo, aprovechándonos del crecimiento lento e infiltrativo propio de los GDBG y de la baja capacidad reorganizativa de la sustancia blanca cerebral, hemos demostrado que la tractografía por DTI intratumoral puede predecir con alta fiabilidad la presencia de fascículos elocuentes (motores o del lenguaje), que limiten el grado de resección tumoral durante la cirugía mediante estimulación eléctrica intraoperatoria en GDBG localizados en áreas elocuentes temporales o frontales. De hecho, en todos los casos estudiados en nuestra serie, la tractografía por DTI intratumoral preoperatoria permitió anticipar adecuadamente la presencia de un límite elocuente dentro del tumor, lo que finalmente impidió la resección completa de la lesión.

Consideramos que la elevada capacidad predictiva de nuestra prueba radica básicamente en el nuevo protocolo de tractografía utilizado, el cual no había sido descrito hasta ahora en la literatura. El uso del volumen tumoral de los GDBG como única área a partir de la cual se inicia el proceso de tractografía, asegura la reconstrucción de todas las fibras infiltradas dentro la masa tumoral. Esta sencilla modificación permite superar con relativa facilidad las dificultades que plantea la reconstrucción de los fascículos de sustancia blanca mediante el uso de los protocolos habituales de tractografía por DTI en un ambiente tumoral.

Esta nueva capacidad “funcional” de la tractografía por DTI presenta unas aplicaciones clínicas muy importantes. Por un lado, nos permite predecir con exactitud los hallazgos intraoperatorios, lo que permite una mejor

planificación de la cirugía y, por tanto, una ejecución de la misma mucho más eficiente. Por otro lado, hemos observado que la predicción de elocuencia intratumoral implica siempre la imposibilidad de realizar una resección completa; esta capacidad para predecir el grado de resección tumoral supone una gran ayuda a la hora de plantear una posible hoja de ruta en el tratamiento de los pacientes y, además, permite al cirujano dar mejor información y consejo terapéutico a pacientes y familiares.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmadi R, Dictus C, Hartmann C, Zürn O, Edler L, Hartmann M, Combs S, Herold-Mende C, Wirtz CR, Untenberg A (2009) Long-term outcome and survival of surgically treated supratentorial low-grade gliomas in adult patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 151: 1359-1365.
2. Andriezen (1893) The neuroglia elements in the human brain. *Br Med J*. 2: 227-230.
3. Arfanakis K, Gui M, Lazar M (2006) Optimization of White matter tractography for pre-surgical planning and image-guided surgery. *Oncol Rep*. 15: 1061-1064.
4. Aubert A, Costalat R, Duffau H, Benali H (2002) Modeling of pathophysiological coupling between brain electrical activation, energy metabolism and hemodynamics: insights for the interpretation of intracerebral tumor imaging. *Acta Biotheor*. 50: 281-295.
5. Bailey and Cushing (1926) A classification of tumours of the Glioma group on a histogenetic basis with a correlation study of prognosis. Philadelphia: Lippincott.
6. Baldi I, Gruber A, Alioum A, Berteaud E, Lebaillly P, Huchet A, Tourdias T, Kantor G, Maire JP, Vital A, Loiseau H (2011) Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000-2007. *Neuro Oncol*. 13:1370-1378.
7. Barker FG, Chang SM, Huhn SL, Davis RL, Gutin PH, McDermott MW, Wilson CB, Prados MD (1997) Age and the risk of anaplasia in magnetic resonance-non-enhancing supratentorial cerebral tumors. *Cancer*. 80: 936-941.
8. Bartos R, Jech R, Vymazal J, Petrovický P, Vachata P, Hejcl A, Zolal A, Sames M (2009) Validity of primary motor area localization with fMRI versus electric cortical stimulation: a comparative study. *Acta Neurochir (Wien)*. 151: 1071-1080.
9. Basser PJ (1995) Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from DWi. *NMR Biomed*. 1995;7-8:333-344.
10. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D (1994) MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. 66: 259-264.
11. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A (2000) In vivo fiber tracking using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 44: 625-632.
12. Bauchet L (2013) Epidemiology of Diffuse Low-Grade Gliomas. In *Diffuse low-grade glioma in adults: natural history, interaction with the brain and new individualized therapeutic strategies*. Duffau H., ed. London: Springer.
13. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Figarella-Branger D, Hugues D, Palusseau L, Bauchet F, Fabbro M, Campello C, Capelle L, Durand A, Trétarre B, Frappaz D, Henin D, Menei P, Honnorat J, Segnarbieux F (2007) French brain tumor data bank: methodology and first results on 10.000 cases. *J Neurooncol*. 84: 189-199.
14. Behrens TEJ, Sotiropoulos SN, Jbabdi S (2013) MR diffusion tractography. In Johansen-Berg H, Behrens TEJ, eds. *Diffusion MRI: from quantitative measurements to in vivo neuroanatomy*. Waltham, MA: Academic Press 2013: 429-451.
15. Bello L, Fava E, Casaceli G, Bertani G, Carrabba G, Papagno C, Falini A, Gaini SM (2009) Intraoperative mapping for tumor resection. *Neuroimaging Clin N Am*. 19: 597-614.
16. Bello L, Gallucci M, Fava M, Carrabba G, Giussani C, Acerbi F, Baratta P, Songa V, Conte V, Branca V, Stocchetti N, Papagno C, Gaini SM (2007) Intraoperative subcortical language tract mapping guides surgical removal of gliomas involving speech areas. *Neurosurgery*. 60(1): 67-80.

17. Bello L, Gambini A, Castellano A, Carrabba G, Acerbi F, Fava E, Giussani C, Cadioli M, Blasi V, Casarotti A, Papagano C, Gupta AK, Gaini S, Scotti G, Falini A (2008) Motor and language DTI fiber tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. *Neuroimage*. 39: 369-382.
18. Bello L, Riva M, Fava E, Ferpozzi V, Castellano A, Raneri F, Pessina F, Bizzi A, Falini A, Cerri G (2014) Tailoring neurophysiological strategies with clinical context enhances resection and safety and expands indications in gliomas involving motor pathways. *Neuro Oncol*. 16: 1110-1128.
19. Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V (2008) Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumors in the million women study cohort. *Br J Cancer*. 99: 185-90
20. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE (1994) The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer*. 74: 1784-1791.
21. Berman JL, Berger MS, Mukherjee P, Henry RG (2004) Diffusion-tensor imaging guided tracking of fibers of the piramidal tract combined with intraoperative cortical stimulation mapping in patients with gliomas. *J Neurosurg*. 101(1): 66-72.
22. Berman JL (2009) Diffusion MR tractography as a tool for surgical planning. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 17: 205-214.
23. Bertani G, Carrabba G, Raneri F, Fava E, Castellano A, Falini A, Casarotti A, Gaini SM, Bello L (2012) Predictive value of inferior fronto-occipital fasciculus (IFO) DTI-fiber tracking for determining the extent of resection for surgery of frontal and temporal gliomas preoperatively. *J Neurosurg Sci*. 56(2): 137-43.
24. Bian W, Khayal IS, Lupo JM, McGue C, Vandenberg S, Lamborn KR, Chang SM, Cha S, Nelson SJ (2009) Multiparametric characterization of grade 2 glioma subtypes using magnetic resonance spectroscopic, perfusion and diffusion imaging. *Transl Oncol*. 2(4): 271-280.
25. Bizzi A, Blasi V, Falini A, Ferroli P, Cadioli M, Danesi U, Aquino D, Marras C, Caldiroli D, Broggi G (2008) Presurgical fMRI of language and motor functions: validation with intraoperative electrocortical mapping. *Radiology*. 248: 579-589.
26. Blettner M, Schlehofer B, Samkange-Zeeb F, Berg G, Schlaefer K, Schüz J (2007) Medical exposure to ionising radiation and the risk of brain tumours: Interphone Study Group, Germany. *Eur J Cancer*. 43: 1990-998.
27. Bogomolny DL, Petrovich NM, Hou BL, Peck KK, Kim MJ, Holodny AI (2004) Functional MRI in the brain tumor patient. *Top Magn Reson Imaging*. 15: 325-335.
28. Bonavita S, Di Salle F, Tedeschi G (1999) Proton MRS in neurological disorders. *Eur J Radiol*. 30(2): 125-131.
29. Bondy ML, Scheurer MA, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, Kruchko C, McCarthy BJ, Rajaraman P, Schwartzbaum JA, Sadetzki S, Schlehofer B, Tihan T, Wiemels JL, Wrensch M, Buffler PA Brain tumor epidemiology: consensus from the brain tumor epidemiology consortium. *Cancer*. 113(7): 1953-1968.
30. Brenner AV, Butler MA, Wang SS, Ruder AM, Rothman N, Schulte PA, Chanock SJ, Fine HA, Linet MS, Inskip PD (2007) Single-nucleotide polymorphisms in selected cytokine genes and risk of adult glioma. *Carcinogenesis*. 28: 2543-2547.
31. Bristol RE (2009) Low-grade glial tumors: are they all the same? *Semin Pediatr Neurol*. 16(1): 23-26.

32. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, Iturria NL, O'Neill BP, Brown CA, Scheithauer BW, Dinapoli RP, Arusell RM, Curran WJ, Abrams R (2004) Importance of baseline mini-mental state examination as a prognostic factor for patients with low-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 59: 117-125.
33. Bruner JM, Inouye L, Fuller GN, Langford LA (1997) Diagnostic discrepancies and their clinical impact in a neurophatology referral practice. *Cancer.* 79(4): 796-803.
34. Bulakbasi N, Guvenc I, Onguru O, Erdogan E, Tayfun C, Ucoz T (2004) The added value of the apparent diffusion coefficient calculation to magnetic resonance imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumors. *J Comput Assist Tomogr.* 28:735-746.
35. Burgel U, Madler B, Honey CR, Thron A, Gilsbach J, Coenen VA: Fiber tracking with distinct software tools results in a clear diversity in anatomical fiber tract portrayal. *Cent Eur Neurosurg.* 70: 27-35.
36. Burger PC (2002) What is an oligodendroglioma? *Brain Pathol.* 12: 257-259.
37. Byrne TN (2004) Response of Low grade oligodendroglial tumors to temozolomide. *J Neurooncol.* 70(3): 279-80.
38. Chaichana KL, McGirt MJ, Latta J, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A (2010) Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 112:10-17.
39. Chaichana KL, McGirt MJ, Niranjan A, Olivi A, Burger PC, Quinones-Hinojosa A (2009) Prognostic significance of contrast enhancing LGG in adults and a review of the literature. *Neurol Res.* 31:931-939.
40. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN (1998) Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst.* 90: 1473-1479.
41. Callot V, Galanaud D, Figarella-Branger D, Lefur Y, Metellus P, Nicoli F, Cozzone P (2007) Correlations between MR and endotelial hiperplasia in LGG. *J Magn Reson Imaging.* 26(1): 52-60.
42. Campbell J, Pike G (2014) Potential and limitations of diffusion MRI tractography for the study of language. *Brain Lang.* 132: 65-73.
43. Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E, Taillandier L, Golmard JL, Bauchet L, Pallud J, Peruzzi P, Baron MH, Kujas M, Guyotat J, Guillevin R, Frenay M, Taillibert S, Colin P, Rigau V, Vandebosch F, Pinelli C, Duffau H (2013) Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric WHO grade II gliomas a series of 1097 cases. *J Neurosurg* 118: 1157-1168.
44. Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, Beral V, Cowper G, Douglas A, Fix J (1995) Effects of low dose of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in 3 countries. *Radiat Res.* 142: 117-132.
45. Caseiras GB, Chheang S, Babb J, Rees JH, Peczerelli N, Tozer DJ, Benton C, Zagzag D, Johnson G, Waldman AD, Jäger HR, Law M (2010) Relative cerebral blood volume measurements of LGG predict patient outcome in multi-institution setting. *Eur J Radiol.* 73(2): 215-220.
46. Castellano A, Bello L, Michelozzi C, Gallucci M, Fava E, Iadanza A, Riva M, Casaceli G, Falini A (2012) Role of diffusion tensor magnetic resonance tractography in predicting the extent of resection in glioma surgery. *Neuro Oncol.* 14(2): 192-202.
47. Castillo MS, David FG, Surawicz T, Bruner JM, Bigner S, Coons S, Bigner DD (2004) Consistency of primary brain tumor diagnoses and codes in cancer surveillance systems. *Neuroepidemiol.* 23: 85-93.
48. Castillo M, Kwok L, Mukherji SK (1996) Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 17(1): 1-15.

49. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK (2002) Virtual in vivo interactive dissection of the white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 17(1): 77-94.
50. Catani M, Jones DK, Donato R, Ffytche DH (2003) Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain* 129:2093-2107.
51. Catani M, Jones DK, Ffytche DH (2005) Perisylvian language networks of the human brain. *Ann. Neurol.* 57: 8-16.
52. Catani M, Mesulam M (2008) The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex* 44: 911-913.
53. Catani M, Thiebaut de Schotten M (2008) A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 44(8);1105-1132.
54. Chang EF, Clark A, Smith JS, Polley MY, Chang SM, Barbaro NM, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS (2011) Functional mapping guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long term survival. Clinical article. *J Neurosurg.* 114(3): 566-573.
55. Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, Berger MS (2008a) Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 108: 227-235.
56. Chang EF, Smith JS, Chang SM, Lamborn KR, Prados MD, Butowski N, Barbaro NM, Parsa AT, Berger MS, McDermott M (2008b) Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg.* 109: 817-824.
57. Chang SM, Nelson S, Vandenberg S, Cha S, Prados M, Butowski N, McDermott M, Parsa AT, Aghi M, Clarke J, Berger M (2009) Integration of preoperative anatomic and metabolic physiologic imaging of newly diagnosed glioma. *J Neurooncol.* 92: 401-415.
58. Cha S, Johnson G, Wadghiri YZ, Jin O, Babb J, Zagzag D, Turnbull DH (2003) Dynamic contrast-enhancement perfusion MRI in mouse gliomas: correlation with histopathology. *Magn Reson Med.* 49(5): 848-55.
59. Chawla S, Wang S, Wolf RL, Woo JH, Wang J, O'Rourke DM, Judy KD, Grady MS, Melhem ER, Poptani H (2007) Arterial spin labeling and MR spectroscopy in the differentiation of gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 28(9): 1683-9.
60. Chen W (2007) Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med.* 48(9): 1468-1481.
61. Chen X, Dai J, Jiang T (2010) Supratentorial WHO grade II glioma invasion: a morphologic study using sequential conventional MRI. *Br. J Neurosurg.* 24: 196-201.
62. Clark CA, Barrick TR, Murphy MM, Bell BA (2003) White matter fiber tracking in patients with space occupying lesions of the brain: a new technique for neurosurgical planning? *Neuroimage* 19(4): 1349-60.
63. Claus EB, Black PM (2006) Survival rates and patterns of care for patients diagnosed with supratentorial low-grade gliomas data from the SEER program, 1973–2001. *Cancer.* 106(6): 1358-63.
64. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello-Iacono D, Talos F, Jolesz FA, Black PM (2005) Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer.* 103: 1227-1233.
65. Coca S, Vaquero J (1999) Oligodendrogliomas: Estado actual. Concepto anatomopatológico y características biológicas generales. *Neurocirugía.* 10:373-377.

66. Coenen VA, Krings T, Mayfrank L, Polin RS, Reinges MH, Thron A, Gilsbach JM (2001) Three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system during brain tumor surgery: first experiences and technical note. *Neurosurgery*. 49: 86-92.
67. Cohen D (1972) Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science*. 175(4022): 664-666.
68. Coons WS, Johnson PC, Scheithauer BW, Yates AJ, Pearl DK (1997) Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer*. 79: 1381-1393.
69. Cooper (1935) The relation of oligocytes and astrocytes in cerebral tumours. *J Pathol Bacteriol*. 41: 259-266.
70. Costalat R, Francoise JP, Menuel C, Lahutte M, Vallée JN, de Marco G, Chiras J, Guillemin R (2012) Mathematical modeling of metabolism and hemodynamics of lactate for analysis of low grade gliomas. *Acta Biotheor*. 60(1-2): 99-107.
71. Crocetti E, Tama A, Stiller C, Caldarella A, Soffietti R, Jaal J, Weber DC, Ricardi U, Slowinski J, Brandes A (2012) Epidemiology of glial and non glial brain tumor in Europe. *Eur J Cancer*. 48(10): 1532-1542.
72. Czernicki Z, Horsztyński D, Jankowski W, Grieb P, Walecki J (2000) Malignancy of brain tumors evaluated by proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) in vitro. *Acta Neurochir*. 76: 17-20.
73. Davis FG, Kupelian V, Freels S, McCarthy B, Surawicz T (2001) Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by behaviour and major histology groups. *Neuro Oncol*. 3: 152-158.
74. Danchavijitr N, Waldman AD, Tozer DJ, Benton CE, Brasil Caseiras G, Tofts PS, Rees JH, Jäger HR (2008) Low grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? *Radiology*. 247(1): 170-178.
75. Danielsen ER, Ross B (1999) Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. New York: Marcel Dekker;1999.
76. Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, Wu W, Buckner JC, Arusell RM, Curran WJ, Abrams RA, Schiff D, Shaw EG (2011) Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 81: 218-224.
77. Del Rio Hortega P (1917) Noticia de un nuevo y fácil método para la coloración de la neuroglia y del tejido conectivo. *Trab Lab Invest Biol Madrid*. 15:367-368.
78. Deltour I, Auvinen A, Feychting M, Johansen C, Klaeboe L, Sankila J, Schüz J (2012) Mobile phone use and incidence of glioma in the Nordic countries 1979-2008. *Epidemiology*. 23(2): 301-307.
79. Demonnet JF, Thierry G, Cardebat D (2005) Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiol Rev* 85:49-95.
80. De Witte O, Goldberg I, Wikler D, Rorive S, Damhaut P, Monclus M, Salmon I, Brotchi J, Goldman S (2001) Positron Emission Tomography with injection of methionine as a prognostic factor in glioma. *J Neurosurg*. 95: 746-750.
81. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS (2012) Impact of intraoperative stimulation mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 30: 2559-2565.
82. Doody MM, Mandel JS, Lubin JH, Boice JD Jr. (1998) Mortality among United States radiologic technologists, 1926 – 1990. *Cancer Causes Control*. 9: 67-75.
83. Duffau H (2011) Brain mapping: From neural basis of cognition to surgical applications. Duffau H. Ed., New York:Springer Wien;2011.

84. Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Lopes M, Mitchel MC, Sichez JP, van Effenterre R (2003a). Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *J Neurol Neurosurg Neuropsychiatry* 74; 901-907.
85. Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Taillandier L, Lopes M, Mitchel MC, Roche S, Muller JC, Bitar A, Sichez JP, van Effenterre R (2003b). 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* 98: 764-778.
86. Duffau H, Capelle L, Lopes M, Bitar A, Sichez JP, van Effenterre R (2002a) Medically intractable epilepsy from insular low-grade gliomas: improvement after an extended lesionectomy. *Acta Neurochir (wien)* 144: 563-572.
87. Duffau H, Capelle L, Sichez N, Denvil D, Lopes M, Sichez JP, Bitar A, Fohanno D (2002b) Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomofunctional study. *Brain*. 125:199–214.
88. Duffau H, Capelle L (2004) Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer*.100(12): 2622-2626.
89. Duffau H (2013a) Cognitive assessment in glioma patients. *J Neurosurg*. 119(5): 309-318.
90. Duffau H (2014a) Diffuse Low-Grade glioma and neuroplasticity. *Diagn Interv Imaging*. 95: 945-955.
91. Duffau H (2013b) Diffuse low-grade glioma in adults: natural history, interaction with the brain, and new individualized therapeutic strategies. Duffau H., ed. London: Springer.
92. Duffau H, Gatignol P, Denvil D, Lopes M, Capelle L (2003) The articulatory loop: study of the subcortical connectivity by electrostimulation. *Neuroreport*. 14: 2005–2008.
93. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Capelle L, Taillandier L (2008) 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*. 109: 461–471.
94. Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L (2005a) New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain*. 128:797-810.
95. Duffau H (2005) Lessons from brain mapping in surgery for low grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol*. 4: 476-486.
96. Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez JP, Van Effenterre R, Capelle L (2005b) 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*. 76(6): 845-851.
97. Duffau H, Taillandier L (2015) New concepts and management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro-Oncology*.17(3):332-342.
98. Duffau H (2008) The anatomo-functional connectivity of language revisited. New insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia* 46: 927-934.
99. Duffau H (2012) The challenge to remove diffuse low grade gliomas while preserving brain functions. *Acta Neurochir (Wien)*. 154(4): 569-574.
100. Duffau H (2014b) The huge plastic potential of adult brain and the role of connectomics: New insights provided by serial mappings in glioma surgery. *Cortex*. 58: 325-337.

101. Egan KM, Nabors LB, Olson JJ, Monteiro AN, Browning JE, Madden MH, Thompson RC (2012) Rare TP53 genetic variant associated with Glioma risk and outcome. *J Med Genet.* 49: 420–421.
102. El-Koussy M, Mathis J, Lovblad KO, Stepper F, Kiefer C, Schroth G (2002) Focal status epilepticus: follow-up and diffusion MRI. *Eur Radiol.* 12:568-574.
103. Elvidge (1937) The gliomas of the central nervous system: a study of 210 verified cases. *Res Nerv Ment Dis Proc.* 16: 107-181.
104. Feigl GC, Hiergeist W, Fellner C, Schebesch KM, Doenitz C, Finkenzeller T, Brawanski A, Schlaier J (2014) Magnetic resonance imaging diffusion tensor tractography: evaluation of anatomic accuracy of different fiber tracking packages. *World Neurosurg.* 81(1): 144-150.
105. Fernández-Miranda JC, Pathak S, Engh J, Jarbo K, Verstynen T, Yeh FC, Wang Y, Mintz A, Boada F, Schneider W, Friedlander R (2012) High-definition fiber tractography of the human brain: neuroanatomical validation and neurosurgical applications. *Neurosurgery.* 71: 430-453.
106. Fernández-Miranda JC, Rhoton AL, Jr., Álvarez-Linera J, Kakizawa Y, Choi C, Oliveira E (2008a) Three-dimensional microsurgical and tractographic anatomy of the white matter of the human brain. *Neurosurgery.* 62: 989-1026.
107. Ferris JS, McCoy L, Neugut AI, Wrensch M, Lai R (2012) HMG CoA reductase inhibitors, NSAIDs and risk of glioma. *Int J Cancer.* 131(6):E1031-7.
108. Fisher BJ, Naumova E, Leighton CC, Naumov GN, Kerklviet N, Fortin D, Macdonald DR, Cairncross JG, Bauman GS, Stitt L (2002) Ki-67: a prognostic factor for low-grade glioma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 52: 996-1001.
109. Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, Stoffels G, Reifenberger G, Riemenschneider MJ, Jansen P, Coenen HH, Steiger HJ, Langen KJ (2007) Prognostic value of O-(2-18F-fluorethyl)-L-tyrosine PET and MRI in LGG. *J Nucl Med.* 48(4): 519-527.
110. Folkman J (1974) Tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res.* 19:331-58.
111. Forst DA, Nahed BV, Loeffler JS, Batchelor TT (2014) Low-Grade Gliomas. *The Oncologist.* 19: 403-413.
112. Forster MT, Senft C, Hattingen E, Lorei M, Seifert V, Szelényi A (2012) Motor cortex evaluation by nTMS after surgery of central region tumors: a feasibility study. *Acta Neurochir (Wien).* 154: 1351-1359.
113. Fowler JS, Ido T (2002) Initial and subsequent approach for the synthesis of 18FDG. *Semin Nucl Med.* 32(1): 6-12.
114. Frazier JL, Johnson MW, Burger PC, Weingart JD, Quiñones-Hinojosa A (2010) Rapid malignant transformation of low-grade astrocytomas: report of 2 cases and review of the literature. *World Neurosurg.* 73: 53-62.
115. Frey D, Schilt S, Strack V, Zdunczyk A, Rösler J, Niraula B, Vajkoczy P, Picht T (2014) Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. *Neuro Oncol.* 16:1365-1372.
116. Fujiwara N, Sakatani K, Katayama Y, Murata Y, Hoshino T, Fukaya C, Yamamoto T (2004) Evoked-cerebral blood oxygenation changes in false-negative activations in BOLD contrast fMRI of patients with brain tumors. *Neuroimage.* 21: 1464-1471.
117. Ganslandt O, Fahlbusch R, Nimsky C, Kober H, Möller M, Steinmeier R, Romstöck J, Vieth J (1999) Functional neuronavigation with MEG: outcome in 50 patients with lesions around the motor cortex. *J Neurosurg.* 91(1): 73-79.

118. Geschwind N (1970) The organization of language and the brain. *Science*. 170: 940-944.
119. Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, Westphal M (2003) Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *J Clin. Oncol.* 21: 1624-1636.
120. Giese A, Westphal M (1996) Glioma invasion in the central nervous system. *Neurosurgery*. 39: 235-250.
121. Ginsberg LE, Fuller GN, Hashmi M, Leeds NE, Schomer DF (1998) The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series. *Surg Neurol*. 49: 436-40.
122. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG (2000) Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54: 1886-1893.
123. Goebell E, Paustenbach S, Vaeterlein O, Ding XQ, Heese O, Fiehler J, Kucinski T, Hagel C, Westphal M, Zeumer H (2006) Low-grade and anaplastic gliomas: differences in architecture evaluated with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. 239(1): 217-222.
124. Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P, Dethy S, Brotchi J, Hildebrand J (1997) Regional methionine and glucose uptake in high grade gliomas: a comparative study on PET-guided stereotactic biopsy. *J Nucl Med*. 38(9): 1459-62.
125. Gorovets D, Kannan K, Shen R, Kastenhuber ER, Islamdoust N, Campos C, Pentsova E, Heguy A, Jhanwar SC, Mellingerhoff IK, Chan TA, Huse JT (2012) IDH mutation and neuroglial developmental features define clinically distinct subclasses of lower grade diffuse astrocytic glioma. *Clin Cancer Res*. 18(9):2490-2501.
126. Gravendeel LA, Kouwenhoven MC, Gevaert O, de Rooi JJ, Stubbs AP, Duijm JE, Daemen A, Bleeker FE, Bralten LB, Kloosterhof NK, De Moor B, Eilers PH, van der Spek PJ, Kros JM, Sillevius Smitt PA, van den Bent MJ, French PJ (2009) Intrinsic gene expression profiles of gliomas are better predictor of survival than histology. *Cancer Res*. 69(23): 9065-9072.
127. Grayson JK (1996) Radiation exposure, socioeconomic status, and brain tumor risk in the US air force: a nested case-control study. *Am J Epidemiol*. 143: 480-486.
128. Guillevin R, Herpe G, Verdier M, Guillevin C (2014) Low-Grade Gliomas: the challenges of imaging. *Diagnostic and Interventional imaging*. 95: 957-963.
129. Guillevin R, Menuel C, Duffau H, Kujas M, Capelle L, Aubert A, Taillibert S, Idbaih A, Pallud J, Demarco G, Costalat R, Hoang-Xuan K, Chiras J, Vallée JN (2008) Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse LGG. *J Neurooncol*. 87(2): 181-187.
130. Guillevin R, Menuel C, Taillibert S, Capelle L, Costalat R, Abud L, Habas C, De Marco G, Hoang-Xuan K, Chiras J, Vallée JN (2011) Predicting the outcome of grade II glioma treated with temozolomide using proton MRS. *Br J Cancer*. 104: 1854-1861.
131. Guillevin R, Menuel C, Vallée JN, Françoise JP, Capelle L, Habas C, De Marco G, Chiras J, Costalat R (2011) Mathematical modeling of energy metabolism and hemodynamics of WHO grade II gliomas using in vivo MR data. *C R Biol*. 334(1): 31-38.
132. Guthrie BL, Laws ER (1990) Supratentorial low-grade gliomas. *Neurosurg Clin N Am* 1(1): 37 – 48.
133. Hamacher K, Coenen HH (2002) Efficient routine production of the 18-F labelled amino acid O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine. *Appl Radiat Isot*. 57(6): 853-6.

134. Hartmann C, Hentschel B, Tatagiba M, Schramm J, Schnell O, Seidel C, Stein R, Reifenberger G, Pietsch T, von Deimling A, Loeffler M, Weller M (2011) Molecular markers in low-grade gliomas: predictive or prognostic? *Clin Cancer Res.* 17: 4588–4599.
135. Hattingen E, Raab P, Franz K, Lanfermann H, Setzer M, Gerlach R, Zanella FE, Pilatus U (2008) Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. *Neuroradiology.* 50:759-767.
136. Henning Stieglitz L, Seidel K, Wiest R, Beck J, Raabe A (2012) Localization of primary language areas by arcuate fascicle fiber tracking. *Neurosurgery.* 70: 56-65.
137. Hepworth SJ, Schoemaker MJ, Muir KR, Swerdlow AJ, van Tongeren MJ, McKinney PA (2006) Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study. *BMJ.* 332(7546): 883-8837.
138. Hickok G, Poeppel D (2004) Dorsal and ventral streams: A framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition.* 92: 67–99.
139. Hirsch J, Ruge MI, Kim KH, Correa DD, Victor JD, Relkin NR, Labar DR, Krol G, Bilsky MH, Souweidane MM, DeAngelis LM, Gutin PH (2000) An integrated functional MRI procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language and visual functions. *Neurosurgery.* 47: 711-721.
140. Holodny AI, Schwartz TH, Ollenschleger M, Liu WC, Schulder M (2001) Tumor involvement of the corticospinal tract: diffusion magnetic resonance tractography with intraoperative correlation. *J Neurosurg.* 95(6): 1082.
141. Houillier C, Wang X, Kaloshi G, Mokhtari K, Guillevin R, Laffaire J, Paris S, Boisselier B, Idbaih A, Laigle-Donadey F, Hoang-Xuan K, Sanson M, Delattre JY (2010) IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in LGG. *Neurology.* 75: 1560-1566.
142. Inoue T, Ogasawara K, Beppu T, Ogawa A, Kabasawa H (2005) Diffusion tensor imaging for preoperative evaluation of tumor grade in gliomas. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 107 (3), 174–180.
143. Isobe T, Matsumura A, Anno I, Yoshizawa T, Nagatomo Y, Itai Y, Nose T (2002) Quantification of cerebral metabolites in glioma patients with proton MRS using T2 relaxation time correction. *Magn Reson Imaging.* 20(4): 343-349.
144. Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E, Duffau H (2011) Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a “minimal common brain”. *Neuroimage.* 56(3): 992 – 1000.
145. Ius T, Isola M, Budai R, Pauletto G, Tomasino B, Fadiga L, Skrap M (2012) Low-grade glioma surgery in eloquent areas: volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. A single-institution experience in 190 patients. *Neurosurg.* 117: 1039-1052.
146. Jack CR Jr, Thompson RM, Butts RK, Sharbrough FW, Kelly PJ, Hanson DP, Riederer SJ, Ehman RL, Hangiandreou NJ, Cascino GD (1994) Sensory motor cortex: correlation of presurgical mapping with functional MRI and invasive cortical mapping. *Radiology.* 190: 85-92.
147. Jakola AS, Myrnes KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgård G, Solheim O (2012) Comparison of a strategy comparing early surgical resection vs a strategy favouring watchful waiting in LGG. *JAMA.* 308: 1881-1888.
148. Jbabdi S, Mandonnet E, Duffau H, Capelle L, Swanson KR, Pelegrini-Issac M, Guillevin R, Benali H (2004) Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med.* 54 (3): 616–624.

149. Jaermann T, Crelier G, Pruessmann KP, Golax X, Netsch T, van Muiswinkel AM, Mori S, van Zijl PC, Valavanis A, Kollias S (2004) SENSE-DTI at 3 T. *Magn Reson Med.* 51(2): 230–236
150. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL (2004) DTI of cerebral White matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging pattern. *AJNR Am J Neuroradiol.* 25: 356-369.
151. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, Flynn H, Passe S, Felten S, Brown PD, Shaw EG, Buckner JC (2006) A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res.* 66: 9852-9861.
152. Johannesen TB, Langmark F, Lote K (2003) Progress in Long-term survival in adult patients with supratentorial low-grade gliomas: a populaion-based study of 993 patients in whom tumors were diagnosed between 1970 and 1993. *J Neurosurg.* 99: 854-862.
153. Jones DK, Simmons A, Williams SCR, Horsfield MA (1999) Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI. *Magn Reson Med* 42: 37-41.
154. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, Taillibert S, Lejeune J, Laigle-Donadey F, Renard MA, Iraqi W, Idbaih A, Paris S, Capelle L, Duffau H, Cornu P, Simon JM, Mokhtari K, Polivka M, Omuro A, Carpentier A, Sanson M, Delattre JY, Hoang-Xuan K (2007) Temozolomide for low-grade Gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology.* 68:1831-1836.
155. Kaloshi G, Psimaras D, Mokhtari K, Dehais C, Houillier C, Marie Y, Laigle-Donadey F, Taillibert S, Guillemin R, Martin N, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY (2009) Supratentorial LGG in older patients. *Neurology.* 73: 1093-98.
156. Kamada K, Todo T, Masutani Y, Aoki S, Ino K, Takano T, Kirino T, Kawahara N, Morita A (2005) Combined use of tractography-integrated functional neuronavigation and direct fiber stimulation. *J Neurosurg.* 102(4): 664-672.
157. Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, Darcel F, Stenning S, Pierart M, Van Glabbeke M (2002) Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Inj J Radiat Oncol Biol Phys.* 52(2):316-324.
158. Karnofsky D, Burchenal JH (1949). Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press: 1949. p. 191-205.
159. Kawashima A, Krieg SM, Faust K, Schneider H, Vajkoczy P, Picht T (2013) Plastic reshaping of cortical language areas evaluated by navigated transcranial magnetic stimulation in a surgical case of GBM. *Clin Neurol Neurosurg.* 115: 2226-2229.
160. Kernohan JW, Mabon RF (1949) A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 24(3): 71-75.
161. Khayal IS, McKnight TR, McGue C, Vandenberg S, Lamborn KR, Chang SM, Cha S, Nelson SJ (2009) Apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy of newly diagnosed grade II gliomas. *NMR Biomed.* 22(4): 449-455.
162. Khayal IS, Nelson SJ (2009) Characterization of LGG using RGB color maps derived from ADC histograms. *J Magn Reson Imaging.* 30(1): 209-213.
163. Kombos T, Suess O, Ciklatekerlio O, Brock M (2001) Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *J Neurosurg.* 95: 608-614.

164. Kreth FW, Faist M, Rossner R, Volk B, Ostertag CB (1997) Supratentorial WHO grade II astrocytomas and oligoastrocytomas. A new pattern of prognostic factors. *Cancer*. 79: 370-9.
165. Krieg SM, Shiban E, Buchmann N, Meyer B, Ringel F (2013) Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas. *Clin Neurophysiol*. 124: 522-527.
166. Krieg SM, Sollmann N, Hauck T, Ille S, Meyer B, Ringel F (2014b) Repeated mapping of cortical language site by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation compared to repeated intraoperative DCS mapping in awake craniotomy. *BMC Neurosci*. 30: 15-20.
167. Krieg SM, Tarapore PE, Picht T, Tanigawa N, Houde J, Sollmann N, Meyer B, Vajkoczy P, Berger MS, Ringel F, Nagarajan S (2014b) Optimal timing of pulse onset for language mapping with navigated repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*. 100: 219-236.
168. Kinoshita M, Yamada K, Hashimoto N, Kato A, Izumoto S, Baba T, Maruno M, Nishimura T, Yoshimine T (2005) Fiber tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological conditions: initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical White matter stimulation. *Neuroimage*. 25: 424-429.
169. Kirsch HE, Zhu Z, Honma S, Findlay A, Berger MS, Nagarajan SS (2007) Predicting the location of mouth motor cortex in patients with brain tumours by using somatosensory evoked field measurements. *J Neurosurg*. 107: 481-487.
170. Klein M, Duffau H, De Witt Hamer PC (2012) Cognition and resective surgery for diffuse infiltrative glioma: an overview. *J Neurooncol*. 108(2): 309-318.
171. Kleiser R, Staempfli P, Valavanis A, Boesiger P, Kollias S (2010) Impact of fMRI-guided advanced DTI fiber tracking techniques on their clinical applications in patients with brain tumors. *Neuroradiology* 52(1): 37-46.
172. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW (1993) The new WHO classification of brain tumors. *Brain Pathol*. 3:255 – 268.
173. Komine C, Watanabe T, Katayama Y, Yoshino A, Yokoyama T, Fukushima T (2003) Promoter hypermethylation of the DNA repair gene o6-methylguanine-DNA-methyltransferase is an independent predictor of shortened progression free survival in patients with low-grade diffuse astrocytomas. *Brain Pathol*. 13: 176-184.
174. Kondziolka D, Lunsford LD, Martinez AJ (1993) Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma. *J Neurosurg*. 79: 533-536.
175. Korvenoja A, Kirveskari E, Aronen HJ, Avikainen S, Brander A, Huttunen J, Ilmoniemi RJ, Jääskeläinen JE, Kovalainen T, Mäkelä JP, Salli E, Seppä M (2006) Sensory motor cortex localization: comparison of MEG, fMRI and intraoperative cortical mapping. *Radiology*. 241: 213-222.
176. Krieg SM, Sabih J, Bulbasova L, Obermueller T, Negwer C, Janssen I, Shiban E, Meyer B, Ringel F (2014) Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions. *Neuro Oncol*. 16: 1274-1282.
177. Krings T, Schreckenberger M, Rohde V, Spetzger U, Sabri O, Reinges MH, Hans FJ, Meyer PT, Möller-Hartmann W, Gilsbach JM, Buell U, Thron A (2002) Functional MRI and 18F FDG-PET for presurgical planning: comparison with electrical cortical stimulation. *Acta Neurochir (Wien)*. 144: 889-899.
178. Krouwer HG, Davis RL, Silver P, Prados M (1991) Gemistocytic astrocytomas: a reappraisal. *J Neurosurg*. 74: 339-406.

179. Kuhnt D, Bauer MH, Becker A, Merhof D, Zolal A, Richter M, Grummich P, Ganslandt O, Buchfelder M, Nimsky C (2012) Intraoperative visualization of fiber tracking based reconstruction of language pathways in glioma surgery. *Neurosurgery*. 70: 911-920.
180. Küpper H, Groeschel S, Alber M, Klose U, Schuhmann MU, Wilke M (2014) Comparison of different tractography algorithms and validation by intraoperative stimulation in a child with a brain tumor (2014) *Neuropediatrics*. 46(1): 72-75.
181. Kurzwelly D, Herrlinger U, Simon M (2010) Seizures in patients with low-grade gliomas – incidence, pathogenesis, surgical management and pharmacotherapy. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 35: 81-111.
182. Langen KJ, Floeth FW, Sabel M, Galldiks N (2013) Positron Emission Tomography in Diffuse Low-Grade Gliomas. Chapter 16. H. Duffau (ed.), *Diffuse Low-Grade Gliomas in adults*. Springer-Verlag London 2013.
183. Langen KJ, Hamacher K, Weckesser M, Floeth F, Stoffels G, Bauer D, Coenen HH, Pauleit D (2006) O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol*. 33(3): 287-294.
184. Lawes NC, Barrick TR, Murugam V, Spierings N, Evans DR, Song M, Clark C (2008) Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *Neuroimage*. 39: 62-79.
185. Law M, Oh S, Johnson G, Babb JS, Zagzag D, Golfinos J, Kelly PJ (2006) Perfusion magnetic resonance imaging predicts patient outcome as an adjunct to histopathology: a second reference standard in the surgical and non surgical treatment of LGG. *Neurosurgery*. 58(6): 1099-1107.
186. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, Knopp EA, Zagzag D (2003) Glioma grading: sensitivity, specificity and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJMR Am J Neuroradiol*. 24: 1989-1998.
187. Law M, Young RJ, Babb JS, Peccerelli N, Chheang S, Gruber ML, Miller DC, Golfinos JG, Zagzag D, Johnson G (2008) Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology*. 247(2): 490-498.
188. Le BD, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H (2001) Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 13: 534-546.
189. Le Bihan D, Puopon C, Amadon A, Lethimonnier F (2006) Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging*. 24(3): 478-488.
190. Lebrun C, Fontaine D, Ramaioli A, Vandenbos F, Chanalet S, Lonjon M, Michiels JF, Bourg V, Paquis P, Chatel M, Frenay M (2004) Long-term outcome of oligodendrogliomas. *Neurology*. 62: 1783-1787.
191. Leclercq D, Delmaire C, Menjot de Champfleury N, Chiras J, Lehericy S (2011) Diffusion tractography: methods validation and applications in patients with neurosurgical lesions. *Neurosurg Clin N Am*. 22:253-268.
192. Leclercq D, Duffau H, Delmaire C, Capelle L, Gatignol P, Ducros M, Chiras J, Lehericy S (2010) Comparison of diffusion tensor imaging tractography of language tracts and intraoperative subcortical stimulations. *J Neurosurg*. 112(3): 503-511.
193. Lehericy S, Duffau H, Cornu P, Capelle L, Pidoux B, Carpentier A, Auliac S, Clemenceau S, Sichez JP, Bitar A, Valery CA, Van Effenterre R, Faillot T, Srour A, Fohanno D, Philippon J, Le Bihan D, Marsault C (2000) Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain

- tumors. *J Neurosurg* 92(4): 589-598.
194. Leighton C, Fisher B, Bauman G, Depiero S, Stitt L, MacDonald D, Cairncross G (1997) Supratentorial LGG in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol.* 15: 1294-1301.
 195. Lenhossek (1895) *Der feinere Bau des Nerven Systems in Lichte neuester Forschungen.* 2nd Ed. Berlin: Fischer; 1895.
 196. Lerner A, Mogensen MA, Kim PE, Shiroishi MS, Hwang DH, Law M (2014) Clinical applications of DTI. *World Neurosurg.* 82: 96-109.
 197. Leu S, von Felten S, Frank S, Vassella E, Vajtai I, Taylor E, Schulz M, Hutter G, Hench J, Schucht P, Boulay JL, Mariani L (2013) IDH/MGMT-driven molecular classification of low-grade glioma is a strong predictor for long-term survival. *Neurooncol.* 15: 469-479.
 198. Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D (2007) Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 99: 1544-1550.
 199. Little MP, Rajaraman P, Curtis RE, Devesa SS, Inskip PD, Check DP, Linet MS (2012) Mobile phone use and glioma risk: comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States. *BMJ.* 8;344:e1147.
 200. Lote K, Egeland T, Hager B, Stenwig B, Skullerud K, Berg-Johnsen J, Storm-Mathisen I, Hirschberg H (1997) Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: a retrospective study in 379 patients. *J Clin Oncol.* 15: 3129-3140.
 201. Lote K, Stenwig AE, Skullerud K, Hirschberg H (1998) Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas. *Eur J Cancer.* 34: 98-102.
 202. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 114: 97 – 109.
 203. Luat AF, Chugani HT (2008) Molecular and diffusion tensor imaging of epileptic networks. *Epilepsia* 49(suppl 3): 15-22.
 204. Lurito JT, Lowe MJ, Sartorius C, Mathews VP (2000) Comparison of fMRI and intraoperative direct cortical stimulation in localization of receptive language areas. *J Comput Assist Tomogr.* 24: 99-105.
 205. Maesawa S, Fujii M, Nakahara N, Watanabe T, Wakabayashi T, Yoshida J (2010) Intraoperative tractography and motor evoked potential (MEP) monitoring in surgery for gliomas around the corticospinal tract. *World Neurosurg.* 74: 153-161.
 206. Mäkelä JP, Forss N, Jääskeläinen J, Kirveskari E, Korvenoja A, Paetau R (2007) Magnetoencephalography in neurosurgery. *Neurosurgery.* 61: 147-165.
 207. Malmer B, Brännström T, Andersson U, Bergh K, Grönberg H, Henriksson R (2002) Different aetiology of familial low-grade and high-grade glioma? A nationwide cohort study of familial glioma. *Neuroepidemiology.* 21: 279-286.
 208. Mandelli ML, Berger M, Bucci M, Berman JL, Amirbekian B, Henry RG (2014) Quantifying accuracy and precision of diffusion MR tractography of the corticospinal tract in brain tumors. *J Neurosurg.* 121(2): 349 – 358.
 209. Mandonnet E, Capelle L, Duffau H (2006) Extension of paralimbic low grade gliomas: toward an anatomical classification based on white matter invasion patterns. *J Neurooncol.* 78: 179-185.

210. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, Cornu P, Van Effenterre R, Alvord EC Jr, Capelle L (2003) Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol.* 53: 524-528.
211. Mandonnet E (2013) Dynamics of DLGG and clinical implications. In *Diffuse Low-Grade Gliomas in adults: Natural History, Interaction with the brain, and New Individualized Strategies.* Duffau H, ed. London: Springer; 2013.
212. Mandonnet E, Jbabdi S, Taillandier L, Galanaud D, Benali H, Capelle L, Duffau H (2007) Preoperative estimation of residual volume for WHO grade II glioma resected with intraoperative functional mapping. *Neuro-oncology.* 9: 63-69.
213. Mandonnet E, Pallud J, Clatz O, Taillandier L, Konukoglu E, Duffau H, Capelle L (2008) Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics: principles and applications to management paradigm. *Neurosurg Rev.* 31: 263-269.
214. Mandonnet E, Pallud J, Fontaine D, Taillandier L, Bauchet L, Peruzzi P, Guyotat J, Bernier V, Baron MH, Duffau H, Capelle L (2010) Inter- and inpatient comparison of WHO grade II glioma kinetics before and after surgical resection. *Neurosurg Rev.* 33(1): 91-96.
215. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D (2005) Immediated versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet.* 365:2007-2013.
216. Martino J (2011) Estudio de la conectividad cerebral en humanos mediante la técnica de disección de fibras con preservación cortical. (Tesis Doctoral). Universidad de Cantabria, Santander. España.
217. Martino J, Gabarrós A, Deus J, Juncadella M, Acebes JJ, Torres A, Pujol J (2011) Intrasurgical mapping of complex motor function in the superior frontal gyrus. *Neuroscience.* 179: 131-142.
218. Martino J, Honma SM, Findlay AM, Guggisberg AG, Owen JP, Kirsch HE, Berger MS, Nagarajan SS (2011a) Resting functional connectivity in patients with brain tumors in eloquent areas. *Ann Neurol.* 69(3): 521-532.
219. Martino J, Taillandier L, Moritz-Gasser S, Gatignol P, Duffau H (2009) Re-operation is safe and effective therapeutic strategy in recurrent WHO grade II gliomas within eloquent areas. *Acta Neurochir (Wien)* 151:427-36.
220. Matsusue E, Fink JR, Rockhill JK, Ogawa T, Maravilla KR (2010) Distinction between glioma progression and post-radiation change by combined physiologic MR imaging. *Neuroradiology.* 52(4): 297-306.
221. McCarthy BJ, Propp JM, Davis FG, Burger PC (2008) Time trends in oligodendroglial and astrocytic tumor incidence. *Neuroepidemiology* 30(1):34-44.
222. McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J (1992) Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults – 1977 – 1988. *Neurosurgery.* 31:636-642.
223. McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, Weingart JD, Than K, Burger PC, Olivi A, Brem H, Quiñones-Hinojosa A (2008) Extent of resection is independently associated with survival in patients with hemispheric low-grade gliomas. *Neurosurgery.* 63: 700-708.
224. McKeever PE, Ross DA, Strawderman MS, Brunberg JA, Greenberg HS, Junck L (1997) A comparison of the predictive power for survival in gliomas provided by MIB-1, bromodeoxyuridine and proliferating cell nuclear antigen with histopathologic and clinical parameters. *J Neuropathol Exp Neurol.* 56: 798-805.

225. McLendon RE (1998) Tumors of central neuroepithelial origin. In: Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM, eds. Russell and Rubinstein's pathology of tumors of the nervous system. 6th edn. London: Arnold, 1998: 307-573.
226. Medina DA, Gaviria M (2008) Diffusion tensor imaging investigations in Alzheimer's disease: the resurgence of white matter compromise in the cortical dysfunction of the aging brain. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 4: 737-742.
227. Metellus P, Coulibaly B, Colin C, de Paula AM, Vasiljevic A, Taieb D, Barlier A, Boisselier B, Mokhtari K, Wang XW, Loundou A, Chapon F, Pineau S, Ouafik L, Chinot O, Figarella-Branger D (2010) Absence of IDH mutation identifies a novel radiologic and molecular subtype of WHO grade II gliomas with dismal prognosis. *Acta Neuropathol.* 120: 719-729.
228. Metz-Lutz M, Kremin H, Deloche G (1991) Standardisation d'un test de dénomination orale. Contrôle des effets de l'âge, du sexe et du niveau de scolarité chez les sujets adultes normaux. *Rev Neuropsychol.* 1: 73-95.
229. Meyer PT, Sturz L, Schreckenberger M, Spetzger U, Meyer GF, Setani KS, Sabri O, Buell U (2003) Preoperative mapping of cortical language areas in adult brain tumor patients using PET and individual non-normalised SPM analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 30: 951-960.
230. Mittler MA, Walters BC, Stopa EG (1996) Observer reliability in histological grading of astrocitoma stereotactic biopsies. *J Neurosurg.* 85(6): 1091-1094.
231. Montine TJ, Vandersteenhoven JJ, Aguzzi A, Boyko OB, Dodge RK, Kerns BJ, Burger PC (1994) Prognostic significance of Ki-67 proliferation index in supratentorial fibrillary astrocytic neoplasms. *Neurosurgery.* 34: 674-678.
232. Mori S, van Zijl PC (2002) Fiber tracking: principles and strategies – a technical review. *NMR Biomed.* 15: 468-480.
233. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, Tsuruda J, Norman D (1990) Diffusion-weighted MRI of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology.* 176(2): 439-445.
234. Muragaki Y, Chernov M, Maruyama T, Ochiai T, Taira T, Kubo O, Nakamura R, Iseki H, Hori T, Takakura K (2008) Low-grade glioma on stereotactic biopsy: how often is the diagnosis accurate? *Minim Invasive Neurosurg.* 51: 275-279
235. Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG (2008) Diffusion tensor MRI and fiber tractography: theoretic underpinnings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 29: 632-641.
236. Naeser MA, Palumbo CL, Helm-Estabrooks N, Stiassny-Eder D, Albert ML (1989) Severe nonfluency in aphasia. Role of the medial subcallosal fasciculus and other white matter pathways in recovery of spontaneous speech. *Brain* 112 (Pt 1): 1-38.
237. Nakamura M, Konishi N, Tsunoda S, Nakase H, Tsuzuki T, Aoki H, Sakitani H, Inui T, Sakaki T (2000) Analysis of prognostic and survival factors related to treatment of low-grade astrocytomas in adults. *Oncology.* 58: 108-116.
238. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, Yasui Y, Kasper CE, Mertens AC, Donaldson SS, Meadows AT, Inskip PD (2006) New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 98:1528-1537.

239. Nimsky C, Ganslandt O, Fahlbusch R (2006a) Implementation of fiber tract navigation. *Neurosurgery*. 58(4 suppl 2):292-304.
240. Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, Wang R, Benner T, Sorensen AG, Fahlbusch R (2005) Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. *Neurosurgery*. 56: 130-137.
241. Nimsky C, Ganslandt O, Merhof D, Sorensen AG, Fahlbusch R (2006b) Intraoperative visualization of the pyramidal tract by DTI-fiber tracking. *Neuroimage*. 30: 1219-1229.
242. Ochsenein AF, Schubert AD, Vassella E, Mariani L (2011) Quantitative analysis of o6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) promoter methylation in patients with LGG. *J Neurooncol*. 103: 343-351.
243. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K (1992) Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 89: 5951-5955.
244. Ohue S, Kohno S, Inoue A, Yamashita D, Harada H, Kumon Y, Kikuchi K, Miki H, Ohnishi T (2012) Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging-based tractography for surgery of gliomas near the pyramidal tract: a significant correlation between the subcortical electrical stimulation and postoperative tractography. *Neurosurgery*. 70: 283-294.
245. Ojemann JG, Ojemann GA, Lettich E (2002) Cortical stimulation mapping of language cortex by using a verb generation task: effects of learning and comparison to mapping base don object naming. *J Neurosurg*. 97: 33-38.
246. Okada T, Miki Y, Fushimi Y, Hanakawa T, Kanagaki M, Yamamoto A, Urayama S, Fukuyama H, Hiraoka M, Togashi K (2006) Diffusion-tensor fiber tractography: intraindividual comparison of 3.0-T and 1.5-T MR imaging. *Radiology*. 238(2): 668–678.
247. Olar A, Sulman EP (2015) Molecular markers in Low-Grade Glioma – Toward tumor reclassification. *Sem Rad Onc*. 25(3):155-163.
248. Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM (2000) Long term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology*. 54: 1442-1448
249. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, Stroup NE, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS (2013) CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006 - 2010. *Neuro Oncol*. 15 suppl 2:ii1-56
250. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan J (2014) CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the US in 2007 2011. *Neuro-Oncology* 16:iv1 – iv63.
251. Ostrý S, Belšan T, Otáhal J, Beneš V, Netuka D (2013) Is intraoperative diffusion tensor imaging at 3.0T comparable to subcortical corticospinal tract mapping? *Neurosurgery* 73: 797-807.
252. Ottenhausen M, Krieg SM, Meyer B, Ringel F (2015) Functional preoperative and intraoperative mapping and monitoring: increasing safety and efficacy in glioma surgery. *Neurosurg Focus*. 38(1):E3.
253. Padma MV, Said S, Jacobs M, Hwang DR, Dunigan K, Satter M, Christian B, Ruppert J, Bernstein T, Kraus G, Mantil JC (2003) Prediction or pathology and survival by FDG PET in gliomas. *J Neurooncol*. 64(3): 227-237.
254. Pallud J, Audureau E, Blonski M, Sanai N, Bauchet L, Fontaine D, Mandonnet E, Dezamis E, Psimaras D, Guyotat J, Peruzzi P, Page P, Gal B, Párraga E, Baron MH, Vlaicu M, Guillemin R, Devaux B, Duffau

- H, Taillandier L, Capelle L, Huberfeld G (2014) Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain*. 137: 449-462.
255. Pallud J, Blonski M, Mandonnet E, Audureau E, Fontaine D, Sanai N, Bauchet L, Peruzzi P, Frénay M, Colin P, Guillevin R, Bernier V, Baron MH, Guyotat J, Duffau H, Taillandier L, Capelle L (2013) Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 15(5): 595-606.
256. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, Fontaine D, Mandonnet E, Guillevin R, Bauchet L, Peruzzi P, Laigle-Donadey F, Kujas M, Guyotat J, Baron MH, Mokhtari K, Duffau H (2009) Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neurol Oncol* 11: 176-82.
257. Pallud J, Fontaine D, Duffau H, Mandonnet E, Sanai N, Taillandier L, Peruzzi P, Guillevin R, Bauchet L, Bernier V, Baron MH, Guyotat J, Capelle L (2010) Natural history of incidental WHO grade II gliomas. *Ann Neurol*. 68: 727-33.
258. Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, Kujas M, Guillevin R, Galanaud D, Taillandier L, Capelle L (2006) Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol* 60:380-383.
259. Pallud J, Mandonnet E (2012) Incidental low-grade gliomas. Letter to the Editor. *J Neurosurg*. 118(3): 702-704.
260. Papanicolaou AC, Simos PG, Breier JI, Zouridakis G, Willmore LJ, Wheless JW, Constantinou JE, Maggio WW, Gormley WB (1999) MEG mapping of the language-specific cortex. *J Neurosurg*. 90: 85-93.
261. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller HW, Zilles K, Coenen HH, Langen KJ (2005) O-(2-[¹⁸F]fluorethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain*. 128: 678-687.
262. Penfield W, Boldrey E (1937) Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*. 60: 389-443.
263. Peraud A, Meschede M, Eisner W, Ilmberger J, Reulen HJ (2002) Surgical resection of grade II astrocytomas in the superior frontal gyrus. *Neurosurgery*. 50: 966-975.
264. Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, Foncin JF (1993) Supratentorial low grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery*. 32: 554-9.
265. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrest WF, Soriano RH, Wu TD, Misra A, Nigro JM, Colman H, Soroceanu L, Williams PM, Modrusan Z, Feuerstein BG, Aldape K (2008) Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*. 9: 157-173.
266. Picht T, Krieg SM, Sollmann N, Rösler J, Niraula B, Neuvonen T, Savolainen P, Lioumis P, Mäkelä JP, Deletis V, Meyer B, Vajkoczy P, Ringel F (2013) A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery*. 72(5): 808-819.
267. Picht T (2011) Preoperative transcranial magnetic stimulation: basic principles for mapping a tumorous primary motor cortex. In *Brain Mapping: from neural basis of cognition to surgical applications*. Duffau H, ed. Wien New York: Springer

268. Picht T, Schulz J, Hanna M, Schmidt S, Suess O, Vajkoczy P (2012) Assessment of the influence of navigated transcranial magnetic stimulation on surgical planning for tumors near the motor cortex. *Neurosurgery*. 70: 1248-1257.
269. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB (2002) Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 20: 2076-2084.
270. Pirotte B, Goldman S, Massager N, David P, Wikler D, Lipszyc M, Salmon I, Brotchi J, Levivier M (2004) Combined use of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-methionine in 45 PET-guided stereotactic brain biopsies. *J Neurosurg*. 101(3): 476-483.
271. Pirzkall A, Nelson SJ, McKnight TR, Takahashi MM, Li X, Graves EE, Verhey LJ, Wara WW, Larson DA, Sneed PK (2002) Metabolic imaging of LGG with three dimensional magnetic resonance spectroscopy. In *J Radiat Oncol Biol Phys*. 53: 1254-1264.
272. Plotkin M, Eisenacher J, Bruhn H, Wurm R, Michel R, Stockhammer F, Feussner A, Dudeck O, Wust P, Felix R, Amthauer H (2004) 123I-IMT SPECT and 1H MR-spectroscopy at 3.0T in the differential diagnosis of recurrent or residual gliomas: a comparative study. *J Neurooncol*. 70(1): 49-58.
273. Porter KR, McCarthy BJ, Freels S, Kim Y, David FG (2010) Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behaviour, and histology. *Neuro Oncol*. 12: 520-527.
274. Potgieser A, Wagemakers M, van Hulzen A, de Jong BM, Hoving EW, Groen R (2014) The role of diffusion tensor imaging in brain tumor surgery: a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 124: 51-58.
275. Potts MB, Smith JS, Molinaro AM, Berger MS (2012) Natural history and surgical management of incidentally discovered LGG. *J Neurosurg*. 116: 365-372.
276. Pouratian N, Asthagiri A, Jagannathan J, Shaffrey ME, Schiff D (2007) Surgery Insight: the role of surgery in the management of Low-Grade gliomas. *Nature Clinical Practice*. 3(11): 628-639.
277. Pouratian N, Schiff D (2010) Management of Low-Grade Glioma. *Curr Neurol Neurosc Rep*. 10: 224-231.
278. Price CJ (2000) The anatomy of the language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat* 197: 335-359.
279. Pujol S, Wells W, Pierpaoli C, Brun C, Gee J, Cheng G, Vemuri B, Commowick O, Prima S, Stamm A, Goubran M, Khan A, Peters T, Neher P, Maier-Hein KH, Shi Y, Tristan-Vega A, Veni G, Whitaker R, Styner M, Westin CF, Gouttard S, Norton I, Chauvin L, Mamata H, Gerig G, Navabi A, Golby A, Kikinis R (2015) The DTI challenge: toward standardized evaluation of diffusion tensor imaging tractography for neurosurgery. *J Neuroimaging*. 25(6): 875-882.
280. Rachinger W, Goetz C, Pöpperl G, Gildehaus FJ, Kreth FW, Holtmannspötter M, Herms J, Koch W, Tatsch K, Tonn JC (2005) PET with O-(2-[18F]fluorethyl)-L-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery*. 57(3): 505-11.
281. Rajan B, Pickuth D, Ashley S, Traish D, Monroe P, Elyan S, Brada M (1994) The management of histologically unverified presumed cerebral gliomas with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 28: 405-413.
282. Rapp M, Heinzel A, Galldiks N, Stoffels G, Felsberg J, Ewelt C, Sabel M, Steiger HJ, Reifenberger G, Beez T, Coenen HH, Floeth FW, Langen KJ (2013) Diagnostic performance of 18-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. *J Nucl Med*. 54(2): 229-235.

283. Rees J, Watt H, Jäger HR, Benton C, Tozer D, Tofts P, Waldman A (2009) Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. *Eur J Radiol.* 72: 54-64.
284. Ribom D, Eriksson A, Hartman M, Engler H, Nilsson A, Långström B, Bolander H, Bergström M, Smits A (2001) Positron Emission Tomography (11)C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer.* 92: 1541-1549.
285. Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A, Lejeune J, Marie Y, Mandonnet E, Kujas M, Mokhtari K, Taillibert S, Laigle-Donadey F, Carpentier AF, Omuro A, Capelle L, Duffau H, Cornu P, Guillevin R, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY (2007) Dynamic history of LGG before and after temozolomide treatment. *Ann Neurol.* 61: 484-490.
286. Rigau V (2013) Histological classification. In *Diffuse Low-Grade Gliomas in adults: Natural History, Interaction with the brain, and New Individualized Strategies.* Duffau H, ed. London: Springer; 2013.
287. Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Maran A, Trétarre B, Bessaoud F, Bauchet F, Attaoua R, Fabbro-Peray P, Fabbro M, Kerr C, Taillandier L, Duffau H, Figarella-Branger D, Costes V, Bauchet L (2011) French brain tumor database: 5 year histological results on 25.756 cases. *Brain Pathol.* 21:633-44.
288. Ringertz N (1950) Grading of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 27:51-64.
289. Riva M, Bello L (2014) Low-grade Glioma management: a contemporary surgical approach. *Curr Opin Oncol.* 26: 615-621.
290. Rogers LR, Morris HH, Lupica K (1993) Effect of cranial irradiation on seizure frequency in adults with low-grade astrocytoma and medically intractable epilepsy. *Neurology.* 43: 1599-601.
291. Romano A, D'Andrea G, Calabria LF, Coppola V, Espagnet CR, Pierallini A, Ferrante L, Fantozzi L, Bozzao A (2011) Pre- and intraoperative tractographic evaluation of corticospinal tract shift. *Neurosurgery* 69:696-704.
292. Romano A, D'Andrea G, Minniti G, Mastronardi L, Ferrante L, Fantozzi LM, Bozzao A (2009) Pre-surgical planning and MR-tractography utility in brain tumour resectio. *Eur Radiol.* 19: 2798-2808.
293. Ron E, Modan B, Boice JD Jr., Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, Katz L (1988) Tumors of the Brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med.* 319: 1033-1039.
294. Roselli R, Iacoangeli M, Carapella CM, Scerrati M (1990) The progression in astrocytic tumors. *J Neurosurg Sci.* 34: 199-204.
295. Roux FE, Boulanouar K, Lotterie JA, Mejdoubi M, LeSage JP, Berry I (2003) Language fMRI in preoperative Assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery.* 52: 1335-1347.
296. Roux FE, Boulanouar K, Ranjeva JP, Tremoulet M, Henry P, Manelfe C, Sabatier J, Berry I (1999) Usefulness of motor functional MRI correlated to cortical mapping in rolandic low-grade astrocytoma. *Acta Neurochir (Wien).* 141: 71-79.
297. Roux FE, Ibarrola D, Tremoulet M, Lazorthes Y, Henry P, Sol JC, Berry I (2001) Methodological and technical issues for integrating functional magnetic resonance imaging data in a neuronavigational system. *Neurosurgery.* 49(5): 1145 – 1156.
298. Rudà R, Bello L, Duffau H, Soffietti R (2009) Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis and outcome after treatments. *Neuro-Oncol.* 2012;14(suppl 4):iv55-64.
299. Rudà R, Bertero L, Soffietti R (2013) Natural History and spontaneous prognostic factors. H. Duffau (ed.), *Diffuse Low-Grade Gliomas in adults.* Springer-Verlag London 2013.

300. Rueda E, Sierra M, Infante J, Berciano J, Vázquez-Barquero A, Ciordia R, Martino J (2011) Aspectos controvertidos en el manejo de gliomas hemisféricos OMS grado II: revisión de la bibliografía reciente. *Rev Neurol.* 53(12): 747-757.
301. Ruiz J, Lesser GJ Low-grade gliomas. *Curr Treat Options Oncol.* 10: 231-242.
302. Russel, Rubinstein (1989) *Pathology of tumors of the Nervous System*, 5th edn. Baltimore. Williams and Wilkins; pp 126-225.
303. Samanic CM, De Roos AJ, Stewart PA, Rajaraman P, Waters MA, Inskip PD (2008) Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors. *Am J Epidemiol.* 167:976-85.
304. Sanai N, Berger MS (2008) Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery.* 62: 753-64.
305. Sanai N, Chang S, Berger MS (2011) Low Grade Glioma in adults. *J Neurosurg.* 115(5): 948-965.
306. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS (2008) Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med.* 358(1): 18-27.
307. Sanders (1999) Imaging of low-grade primary brain tumors. In Rock JP, Rosenblum ML, Shaw EG, Cairncross JG, eds. *The Practical Management of low-grade primary brain tumors.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 5-32.
308. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, El Hallani S, Boisselier B, Mokhtari K, Hoang-Xuan K, Delattre JY (2009) Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol.* 27: 4150-4154.
309. Schlehofer B, Hettlinger I, Ryan P, Blettner M, Preston-Martin S, Little J, Arslan A, Ahlbom A, Giles GG, Howe GR, Ménégoz F, Rodvall Y, Choi WN, Wahrendorf J (2005) Occupational risk factors for low-grade and high grade glioma: results from an international case control study of adult brain tumours. *Int J Cancer.* 113:116-125.
310. Schlemmer HP, Bachert P, Henze M, Buslei R, Herfarth KK, Debus J, van Kaick G (2002) Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroradiology.* 44: 216-222.
311. Scherer (1940) The forma of growth in gliomas and their practical significance. *Brain.* 63: 1-35.
312. Scheurer ME, El-Zein R, Thompson PA, Aldape KD, Levin VA, Gilbert MR, Weinberg JS, Bondy ML (2008) Long-term antiinflammatory and antihistamine medication use and adult glioma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 17: 1277-1281.
313. Schiffbauer H, Ferrari P, Rowley HA, Berger MS, Roberts TP (2001) Functional activity within brain tumors: a magnetic source imaging study. *Neurosurgery.* 49: 1333-1342.
314. Schiff D, Brown PD, Giannini C (2007) Outcome in adult LGG: the impact of prognostic factors and treatment. *Neurology.* 69: 1366-1373.
315. Schomas DA, Laack NN, Brown PD (2009) Low-grade gliomas in older patients: long-term follow-up from Mayo Clinic. *Cancer.* 115: 3969-3978.
316. Schonberg T, Pianka P, Hendleer T, Pasternak O, Assaf Y (2006) Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI. *Neuroimage.* 30(4): 1100 – 1111.
317. Schwartzbaum JA, Ahlbom A, Lönn S, Malmer B, Wigertz A, Auvinen A, Brookes AJ, Collatz Christensen H, Henriksson R, Johansen C, Salminen T, Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Debinski W, Feychting M.

- (2007) An international case-control study of interleukin-4Ralpha, interleukin-13, and cyclooxygenase-2 polymorphisms and glioblastoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 16: 2448-2454.
318. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M (2006) Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nature.* 2(9): 494-503.
319. Shafiqat S, Hedley-Whyte ET, Henson JW (1999) Age-dependent rate of anaplastic transformation in low grade astrocitoma. *Neurology.* 52: 867-869.
320. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, Nelson D, Earle J, Jones C, Cascino T, Nichols D, Ivnik R, Hellman R, Curran W, Abrams R (2002) 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.* 20(9): 2267-2276.
321. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, Bullard D, Brachman D, Buckner JC, Stelzer KJ, Barger GR, Brown PD, Gilbert MR, Mehta M (2008) Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg.* 109: 835-841.
322. Shin JH, Lee HK, Kwun BD, Kim JS, Kang W, Choi CG, Suh DC (2002) Using relative cerebral blood flow and volumen to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol.* 179(3): 783-789.
323. Sigal T, Shmuel M, Mark D, Gil H, Anat A (2012) Diffusion tensor imaging of corpus callosum integrity in multiple sclerosis: correlation with disease variables. *J Neuroimaging.* 22: 33-37.
324. Simos PG, Papanicolaou AC, Breier JI, Wheless JW, Constantinou JE, Gormley WB, Maggio WW (1999) Localization of language-specific cortex by using magnetic source imaging and electrical stimulation mapping. *J Neurosurg.* 91: 787-796.
325. Singhal T, Narayanan TK, Jain V, Mukherjee J, Mantil J. (2008) 11C-L-Methionine positron emission Tomography in the clinical management of cerebral gliomas. *Mol Imaging biol.* 10(1): 1-18.
326. Skirboll SS, Ojemann GA, Berger MS, Lettich E, Winn HR (1996) Functional cortex and subcortical white matter located within gliomas. *Neurosurgery.* 38: 678-684.
327. Smith DF, Hutton JL, Sandemann D, Foy PM, Shaw MD, Williams IR, Chadwick DW (1991) The prognosis of primary intracerebral tumours presenting with epilepsy: the outcome of medical and surgical management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 54: 915-920.
328. Smith ICP, Stewart LC (2002) Magnetic Resonance spectroscopy in medicine: clinical impact. *Prog Nucl Magn Reson Spectroscopy.* 40(1): 1-34.
329. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, Tihan T, Vandenberg S, McDermott MW, Berger MS (2008) Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade glioma hemispheric gliomas. *J Clin Oncol.* 26: 1338-1345.
330. Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'Fallon J, Hosek SM, Kimmel D, Yates A, Burger PC, Scheithauer BW, Jenkins RB (2000) Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol.* 18: 636-645.
331. Soffiatti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Frénay M, Grisold W, Grant R, Graus F, Hoang-Xuan K, Klein M, Melin B, Rees J, Siegal T, Smits A, Stupp R, Wick W (2010) Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 17:1124-33.

332. Soffietti R, Chiò A, Giordana MT, Vasario E, Schiffer D (1989) Prognostic factors in well-differentiated cerebral astroцитomas in the adult. *Neurosurgery*. 24: 686-692.
333. Staempfli P, Reischauer C, Jaerman T, Valavanis A, Kollias S, Boesinger P (2008) Combining fMRI and DTI: a framework for exploring the limits of fMRI-guided DTI fiber tracking and for verifying DTI-based fiber tractography results. *Neuroimage*. 39(1): 119-126.
334. Stadlbauer A, Nimsky C, Buslei R, Salomonowitz E, Hammen T, Buchfelder M, Moser E, Ernst-Stecken A, Ganslandt O (2007) Diffusion tensor imaging and optimized fiber tracking in glioma patients: histopathologic evaluation of tumor-invaded white matter structures. *NeuroImage*. 34(3): 949–956.
335. Ständer M, Peraud A, Leroch B, Kreth FW (2004) Prognostic impact of TP53 mutation status for adult patients with supratentorial WHO grade II astrocytoma or oligoastrocytoma: a log-term analysis. *Cancer*. 101: 1028-1035.
336. Stroebe H (1895) Über entstehung und bau der hirngliome. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol*. 18: 405-86.
337. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG (1999) Descriptive epidemiology of primary brain and central nervous system tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990 – 1994. *Neuro Oncol*. 1(1): 14-25.
338. Swerdlow AJ, Feychting M, Green AC, Leeka LK, Savitz DA (2011) Mobile phones, brain tumors, and INTERPHONE study: where are we now? *Environ Health Perspect*. 119(11): 1534-1538.
339. Talos IF, Zou KH, Ohno-Machado L, Bhagwat JG, Kikinis R, Black PM, Jolesz FA (2006) Supratentorial low-grade glioma resectability: statistical predictive analysis based on anatomic features and tumor characteristics. *Radiology*. 239: 506-513.
340. Tanaka K, Sasayama T, Mizukawa K, Takata K, Sulaiman NS, Nishihara M, Kohta M, Sasaki R, Hirose T, Itoh T, Kohmura E (2015) Combined IDH-1 mutation and MGMT methylation status on long term survival of patients with cerebral LGG. *Clin Neurol Neurosurg*. 138: 37-44.
341. Taphoorn MJ, Klein M (2004) Cognitive deficits in adult patients with brain tumors. *Lancet Neurol*. 3: 159-68.
342. Tarapore PE, Tate MC, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Berger MS, Nagarajan SS (2012) Preoperative multimodal motor mapping a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation. *J Neurosurg*. 117: 354-362.
343. Tedeschi G, Lundbom N, Raman R, Bonavita S, Duyn JH, Alger JR, Di Chiro G (1997) Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. *J Neurosurg*. 87(4): 516-524.
344. Teixidor P, Gatignol P, Leroy M, Masuet-Aumatell C, Capelle L, Duffau H (2007) Assessment of verbal working memory before and after surgery of low-grade glioma. *J Neurooncol*. 81: 305-313.
345. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, Ohata K (2008) Operated low grade astrocytomas: a long term PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med*. 49(5): 694-699.
346. Thiebaut de Schotten M, Flytche DH, Bizzi A, Dell'Aqua F, Allin M, Walshe M, Murray R, Williams SC, Murphy DG, Catani M (2011) Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *Neuroimage*. 54(1): 49-59.
347. Tomczak RJ, Wunderlich AP, Wang Y, Braun V, Antoniadis G, Görlich J, Richter HP, Brambs HJ (2000) fMRI for preoperative neurosurgical mapping of motor cortex and language in a clinical setting. *J Comput*

- Assist Tomogr. 24: 927-934.
348. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR (2008) Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD004424.
 349. Tucha O, Smely C, Preier M, Lange KW. (2000) Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors. *Neurosurgery*. 47: 324-33.
 350. Ulmer JL, Hacein-Bey L, Mathews VP, Mueller WM, DeYoe EA, Prost RW, Meyer GA, Krouwer HG, Schmainda KM (2004) Lesion-induced pseudodominance at functional magnetic resonance imaging: implications for preoperative assessments. *Neurosurgery*. 55: 569-581.
 351. van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ, Walchenbach R, Zwinkels H, Vecht CJ. (2009) Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol*. 256: 1519-1526.
 352. van den Bent MJ (2004) Advances in the biology and treatment of oligodendrogliomas. *Cur Opin Neurol*. 17: 675-680.
 353. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, Malmström PO, Collette L, Piérart M, Mirimanoff R, Karim AB (2005) Long term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: The EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*. 366(9490): 985-990.
 354. van den Bent MJ, Reni M, Gatta G, Vecht C (2008) Oligodendroglioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 66: 262-72.
 355. van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM, van Putten W, Vecht C (1998) Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 64: 581-587.
 356. Vergani F, Martino J, Gozé C, Rigau V, Duffau H (2011) World Health Organization grade II gliomas and subventricular zone: anatomical genetic and clinical considerations. *Neurosurgery*. 68: 1293-1299.
 357. Vigneau M, Beaucousin V, Herve PY, Duffau H, Crivello F, Houde O, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N (2006) Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics and sentence processing. *Neuroimage* 30: 1414-1432.
 358. Vinson F, Merhi M, Baldi I, Raynal H, Gamet-Payrastre L (2011) Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a metaanalysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med*. 68:694-702.
 359. Virchow R (1864) *Die Krankhaften Geschulste*. Berlin: August Hirschwald; 1864-1865.
 360. Virchow R (1846) Ueber dan granuliert ansehn der wanderungen der gehirnvenrikel. *Allg Zschr f Psychiat*. 3: 242-250.
 361. Virta A, Barnett A, Pierpaoli C (1999) Visualizing and characterizing white matter fiber structure and architecture in the human pyramidal tract using diffusion tensor MRI. *Magn Reson Imaging*. 17(8): 1121-1133.
 362. Vitucci M, Hayes DN, Miller CR (2011) Gene expression profiling of gliomas: merging genomic and histopathological classification for personalized therapy. *Br J Cancer*. 104(4): 545-553.
 363. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, Mori S (2004) Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*. 230: 77-87.
 364. Walker DG, Kaye AH (2003) Low Grade Glial neoplasms. *J Clin Neurosci* 10(1): 1-13.
 365. Wallner KE, Gonzales MF, Edwards MS, Wara WM, Sheline GE (1988) Treatment results of juvenile pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg* 69(2): 171 – 176.

366. Wangaryattawanich P, Hatami M, Wang J, Thomas G, Flanders A, Kirby J, Wintermark M, Huang ES, Bakhtiari AS, Luedi MM, Hashmi SS, Rubin DL, Chen JY, Hwang SN, Freymann J, Holder CA, Zin PO, Colen RR (2015) Multicenter imaging outcomes study of The Cancer Genome Atlas glioblastoma patient cohort: imaging of overall and progression-free survival. *Neuro Oncol.* 17(11): 1525-1537.
367. Wang JX, Inskip PD, Boice JD Jr, Li BX, Zhang JY, Fraumeni JF Jr (1990) Cancer incidence among medical diagnostic x-ray workers in China, 1950 to 1985. *Int J Cancer.* 45: 889-895.
368. Werner A, Moldan B, Davidoff D (1968) Doses to brain, skull and thyroid, following X-ray therapy for tinea capitis. *Phys Med Biol.* 13: 247-258.
369. Wessels PH, Weber WE, Raven G, Ramaekers FC, Hopman AH, Twijnstra A (2003) Supratentorial grade II astrocytoma: biological features and clinical course. *Lancet Neurol* 2: 395-403.
370. Westergaard L, Gjerris F, Klinken L (1993) Prognostic parameters in benign astrocytomas. *Acta Neurochir.* 123: 1-7.
371. Wester HJ, Herz M, Weber W, Heiss P, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M, Stöcklin G (1999) Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J Nucl Med.* 40(1): 205-212.
372. Wiemels JL, Wiencke JK, Kelsey KT, Moghadassi M, Rice T, Urayama KY, Miike R, Wrensch M (2007) Allergy-related polymorphisms influence glioma status and serum IgE levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 16: 1229-1235.
373. Wiemels JL, Wilson D, Patil C, Patoka J, McCoy L, Rice T, Schwartzbaum J, Heimberger A, Sampson JH, Chang S, Prados M, Wiencke JK, Wrensch M (2009) IgE, allergy, and risk of glioma: update from the San Francisco Bay area adult glioma study in the temozolomide era. *Int J Cancer.* 125: 680-687
374. Winkhofer KF, Albrecht I, Wegner M, Heilbronn R (2000) Human cytomegalovirus immediate-early gene 2 expression leads to JCV replication in non permissive cells via transcriptional activation of JCV T antigen. *Virology* 275: 323-334.
375. Witwer BP, Mofakhar R, Hasan KM, Deshmukh P, Haughton V, Field A, Arfanakis K, Noyes J, Moritz CH, Meyerand ME (2002) Diffusion-tensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm. *J. Neurosurg.* 97(3): 568-575.
376. Wöhrer A, Waldhör T, Heinzl H, Hackl M, Feichtinger J, Gruber-Mösenbacher U, Kiefer A, Maier H, Motz R, Reiner-Concin A, Richling B, Idriceanu C, Scarpatici M, Sedivy R, Bankl HC, Stiglbauer W, Preusser M, Rössler K, Hainfellner JA (2009) The Austrian brain tumour registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumor registry. *J Neurooncol.* 95(3):401-411.
377. Wrensch M, McMillan A, Wiencke J, Wiemels J, Kelsey K, Patoka J, Jones H, Carlton V, Miike R, Sison J, Moghadassi M, Prados M (2007) Nonsynonymous coding single-nucleotide polymorphisms spanning the genome in relation to glioblastoma survival and age at diagnosis. *Clin Cancer Res.* 13: 197-205
378. Wrensch M, Miike R, Lee M, Neuhaus J (2000) Are prior head injuries or diagnostic x-rays associated with glioma in adults? The effects of control selection bias. *Neuroepidemiology.* 19: 234-244.
379. Wrensch M, Weinberg A, Wiencke J, Miike R, Sison J, Wiemels J, Barger G, DeLorenze G, Aldape K, Kelsey K (2005) History of chicken pox and shingles and prevalence of antibodies to varicella zoster virus and three other herpes viruses among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol.* 161: 929-938.
380. Wyss M, Hofer S, Bruehlmeier M, Hefti M, Uhlmann C, Bärtschi E, Buettner UW, Roelcke U (2009) Early metabolic responses in temozolomide treated low-grade glioma patients. *J Neurooncol.* 95: 87-93.

381. Xu M, See SJ, Ng WH, Arul E, Back MF, Yeo TT, Lim CC (2005) Comparison of magnetic resonance spectroscopy and perfusion weighted imaging in presurgical grading of oligodendroglial tumors. *Neurosurgery*. 56(5): 919-926.
382. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, Kitajima M, Shigematsu Y, Liang L, Ushio Y, Takahashi M (2002) Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*. 44(8): 656-666.
383. Yan W, Zhang W, You G, Zhang J, Han L, Bao Z, Wang Y, Liu Y, Jiang C, Kang C, You Y, Jiang T (2012) Molecular classification of gliomas base on whole genome gene expression: A systematic report of 225 samples from the Chinese glioma cooperative group. *Neuro Oncol*. 14(12): 1432-1441.
384. Yasargil MG (1994) *Microneurosurgery: CNS Tumors: Surgical Anatomy, Neuropathology, Neuroradiology, Neurophysiology, Clinical Considerations, Operability, Treatment Options*, vol. 4A. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
385. Yeh SA, Ho JT, Lui CC, Huang YJ, Hsiung CY, Huang EY (2005) Treatment outcomes and prognostic factors in patients with supratentorial low-grade gliomas. *Br J Radiol*. 78: 230-235.
386. Yetkin FZ, Mueller WM, Morris GL, McAuliffe TL, Ulmer JL, Cox RW, Daniels DL, Haughton VM (1997) Functional MRI activation correlated with intraoperative cortical mapping. *AJNR Am J Neuroradiol*. 18: 1311-1315
387. Yonehara S, Brenner AV, Kishikawa M, Inskip PD, Preston DL, Ron E, Mabuchi K, Tokuoka S (2004) Clinical and epidemiologic characteristics of first primary tumors of the central nervous system and related organs among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1958 – 1995. *Cancer*. 101: 1644-1654.
388. Youland RS, Schomas DA, Brown PD, Nwachukwu C, Buckner JC, Giannini C, Parney IF, Laack NN (2013) Changes in presentation, treatment, and outcomes of adult low-grade gliomas over the past fifty years. *Neuro-Oncology*. 15(8): 1102-1110.
389. Yu CS, Li KC, Xuan Y, Ji XM, Qin W (2005) Diffusion Tensor tractography in patients with cerebral tumors: a helpful technique for neurosurgical planning and postoperative Assessment. *Eur J Radiol*. 56: 197-204.
390. Zhang S, Correia S, Laidlaw DH (2008) Identifying white-matter fiber bundles in DTI data using an automated proximity-based fiber-clustering method. *IEEE Trans Vis Comput Graph*. 14(5): 1044 – 1053.
391. Zhou J, Tryggstad E, Wen Z, Lal B, Zhou T, Grossman R, Wang S, Yan K, Fu DX, Ford E, Tyler B, Blakeley J, Lattera J, van Zijl PC (2010) Differentiation between glioma and radiation necrosis using molecular magnetic resonance imaging of endogenous proteins and peptides. *Nature Med*. 17(1): 130-134.
392. Zhu FP, Wu JS, Song YY, Yao CJ, Zhuang DX, Xu G, Tang WJ, Qin ZY, Mao Y, Zhou LF (2012) Clinical application of motor pathway mapping using diffusion tensor imaging tractography and intraoperative direct subcortical stimulation in cerebral glioma surgery: a prospective cohort study. *Neurosurgery*. 71(6):1170-1184.
393. Zolal A, Hejčl A, Vachata P, Bartoš R, Humhej I, Malucelli A, Nováková M, Hrach K, Derner M, Sameš M (2012) The use of diffusion tensor images of the corticospinal tract in intrinsic brain tumor surgery: a comparison with direct subcortical stimulation. *Neurosurgery*. 71: 331-340.
394. Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Bessaoud F, Fabbro-Peray P, Bauchet F, Kerr C, Fabbro M, Figarella-Branger D, Taillandier L, Duffau H, Trétarre B, Bauchet L (2012) French brain tumor database: general results on 40.000 cases, main current applications and future prospects. *Neurochirurgie*. 58:4-13.

395. Zülch KJ (1979) Histological typing of tumors of the central nervous system. World Health Organization, Geneva. Zülch KJ, ed.

9. ANEXOS

9.1 Abreviaturas

ADC: Apparent diffusion Coefficient
AMS: área motora suplementaria
AVP: área visual primaria
CPL: corteza premotora lateral
CPM: córtex motor primario
DTI: diffusion tensor imaging
DWI: diffusion weighted imaging
EEl: estimulación eléctrica intraoperatoria
EMT: estimulación magnética transcraneal navegada
ERM: espectroscopía por resonancia magnética
FA: fracción de anisotropía
FAc: fascículo arcuato
FDG: fluorodesoxiglucosa
FLAIR: fluid attenuation inversion recovery
FLI: fascículo longitudinal inferior
FLS: fascículo longitudinal superior
FFOI: fascículo fronto occipital inferior
GBM: glioblastoma multiforme
GDBG: glioma difuso de bajo grado
GFAP: proteína gliofibrilar ácida
Gy: Grays
IDH: isocitrato deshidrogenasa
KPS: Karnofsky performance status
Limen: limen insulae
MEG: magnetoencefalografía
MGMT: O⁶-metilguanina-ADN metiltransferasa
MMSE: minimal state examination
NAA: n-acetil aspartato
OMS: Organización Mundial de la Salud
OP: opérculo frontal
PET: positron emission tomography
PWI: perfusion weighted imaging
RANO: response Assessment in neurooncology
RM: resonancia magnética
RMf: resonancia magnética funcional
ROI: región of interest
SG: supervivencia global
SNC: sistema nervioso central
TMZ: temozolomida
VP: vía piramidal
VSCr: volumen de sangre cerebral relativo

9.2 Índice de Tablas

Tabla 1. Localizaciones de todos los GDBG incluidos en el estudio	p.97
Tabla 2. Presencia o ausencia de los principales fascículos elocuentes dentro del tumor según tractografía preoperatoria	p.99
Tabla 3. Presencia o ausencia del resto de fascículos dentro del tumor según tractografía preoperatoria	p.100
Tabla 4. Características demográficas, clínicas e histológicas del grupo de casos del estudio motor	p.102
Tabla 5. Resultados tractografía intratumoral pre y postoperatoria, de la EEI subcortical motora y la concordancia existente	p.104
Tabla 6. Características demográficas, clínicas e histológicas del grupo de casos del estudio motor	p.106
Tabla 7. Resultados tractografía intratumoral pre y postoperatoria, de la EEI subcortical del lenguaje y la concordancia existente	p.108
Tabla 8. Resumen de la capacidad predictiva de cada fascículo	p.118

9.3 Índice de figuras

Figura 1. Imagen histológica H-E de los diferentes tipos de GDBG	p.28
Figura 2. Imagen de RM convencional de un GDBG	p.33
Figura 3. Imagen de PET scan de varios GDBG	p.39
Figura 4. Esquema de las bases físicas de la tractografía por tensor de difusión (DTI)	p.66
Figura 5. Fascículos de sustancia blanca reconstruidos mediante tractografía por tensor de difusión	p.67
Figura 6. Estimulación eléctrica intraoperatoria de un GDBG frontal derecho	p.73
Figura 7. Secuencia utilizada en este trabajo para realizar la tractografía intratumoral	p.89
Figura 8. Secuencia utilizada en este trabajo para realizar la Correlación entre tractografía preoperatoria y la EEI	p.94
Figura 9. Caso clínico representativo de la serie motora con identificación de la vía piramidal	p.119
Figura 10. Caso clínico representativo motor y del lenguaje sin evidencia de fascículos preoperatorios, ni límites funcionales	p.120
Figura 11. Caso clínico representativo de lenguaje en el que se Identifican FFOI, FLI y FAc. Ejemplo de falso positivo FAc	p.121
Figura 12. Caso clínico representativo de lenguaje en un paciente intervenido en dos ocasiones. Ejemplo falso positivo FLI	p. 122

Una vida incierta se tiene que vivir con marcada determinación.

