

Aplicación de la Tractografía en la resección de tumores gliales

*Role of Tractography in the resection of glial
tumors*

Amanda Avedillo Ruidiaz

Máster en Iniciación a la Investigación en Medicina
Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Miguel Servet

Directores:

Dr. Javier Santabarbara Serrano

Área Bioestadística. Dpto. Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública
Facultad de Medicina

Dr. Jesús Adrián Moles Herbera

Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario Miguel Servet

ÍNDICE

GLOSARIO.....	3
I. RESUMEN.....	5
I.1. RESUMEN	
I.2. ABSTRACT	
II. INTRODUCCIÓN.....	7
II.1. EPIDEMIOLOGÍA	
II.2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	
II.3. CLASIFICACIÓN	
II.4. CLÍNICA	
II.5. DIAGNOSTICO	
II.6. TRATAMIENTO	
III. JUSTIFICACIÓN.....	15
IV. OBJETIVOS.....	17
V. MATERIAL Y MÉTODO.....	19
IV.1. DISEÑO	
IV.2. ÁMBITO DE ESTUDIO	
IV.3. POBLACIÓN Y PERIODO DE ESTUDIO	
IV.4. VARIABLES MEDIDAS	
IV.5. ESTUDIO MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA	
IV.6. NEURONAVEGACIÓN INTRAOPERATORIA	
IV.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
VI. RESULTADOS.....	23
V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	
V.2. ANÁLISIS INFERENCIAL	
VII. DISCUSIÓN.....	29
VIII. CONCLUSIONES.....	31
IX. LÍNEAS FUTURAS.....	33
X. BIBLIOGRAFÍA.....	35

GLOSARIO

AG	Alto grado
AP	Anatomía patológica
BG	Bajo grado
CSD	Deconvolution Esférica Restringida (<i>Constrained Spherical Deconvolution</i>)
DTI	Imagen por tensor de difusión (<i>Diffusion tensor imaging</i>)
FLAIR	Recuperación de inversión atenuada de fluido (<i>Fluid attenuated inversion recovery</i>)
HDFTI	Tractografía mediante fibras de alta definición (<i>high-definition fiber tractography</i>)
IQ	Intervención quirúrgica
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET	Tomografía por emisión de positrones (<i>Positron Emission Tomography</i>)
RMN	Resonancia magnética nuclear
SNC	Sistema Nervioso Central
SPECT ...	Tomografía computarizada de emisión monofotónica (<i>single photon emission computed tomography</i>)
SPGR	Secuencia Eco de Gradiente rápida (<i>Spoiled gradient echo Sequence</i>)
TCE	Traumatismo craneoencefálico
UKF	Doble tensor mediante filtro de Kalman (<i>two-tensor unscented Kalman filter</i>)
RIC	Rango intercuartílico

I. RESUMEN

I.1. RESUMEN

Introducción. A pesar de su baja incidencia, los tumores gliales suponen una fuente importante de morbimortalidad. Su tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica lo más ampliamente posible, pero esta resección se ve limitada en aquellos tumores que asientan sobre áreas elocuentes. La tractografía, al identificar los tractos de materia blanca que conectan distintas partes de cerebro y estudiar su relación con las lesiones tumorales, se ha convertido en una herramienta de utilidad, mejorando la planificación prequirúrgica y abordaje intraoperatorio.

Objetivos. Describir las diferencias en términos de pronóstico funcional, grado de resección y progresión tumoral en pacientes intervenidos de tumores gliales con afectación del tracto corticoespinal con ayuda de la tractografía y pacientes intervenidos sin ella. Establecer las indicaciones y el grado de recomendación de la tractografía en el momento actual.

Material y Métodos. Se ha realizado una evaluación retrospectiva de 29 pacientes diagnosticados de lesión primaria supratentorial de estirpe glial en el Servicio de Neurocirugía de Hospital Universitario Miguel Servet. Los casos están compuestos por pacientes en los que se estudió el tracto corticoespinal entre junio 2015 y mayo 2017 y los controles provienen de una serie histórica de pacientes con afectación de vía piramidal. Las variables analizadas han sido: sexo, edad, estado funcional según escala de Karnofsky al ingreso y en la primera revisión, volumen tumoral prequirúrgico, porcentaje de resección, progresión a los tres meses y estadificación anatomopatológica.

Resultados. No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tractografía (n=20) y el grupo neuronavegación convencional (n=9) para el grado de resección ni la progresión a los 3 meses. Se ha obtenido una mejoría del estado funcional en el grupo con tractografía (Karnofsky: 90, RIC=30) respecto al grupo control (70, RIC=70), aunque no se ha alcanzado la significación estadística. Se ha descrito un volumen tumoral prequirúrgico significativamente mayor en el grupo tractografía.

Conclusiones. En el presente estudio no se ha podido demostrar una mejoría funcional ni una mayor resección en pacientes intervenidos con apoyo de la tractografía. Sí se ha observado un mayor volumen tumoral prequirúrgico en los casos, sin que eso haya condicionado el grado de resección ni una mayor progresión a los 3 meses. La tractografía es, por tanto, una herramienta útil en la planificación y abordaje de tumores gliales supratentoriales y su uso debería ser habitual en los servicios de neurocirugía.

Palabras clave: *tumor glial, imagen por tensor de difusión, tractografía*

I.2. ABSTRACT

Introduction. Although cerebral gliomas have a low incidence, these neoplasms result in a disproportionate share of cancer morbidity and mortality. The goal of the treatment is maximal resection with preservation of neurologic function, which can be limited in those tumors that arise in eloquent areas. Tractography allows the visualization of white matter tracts that connect different areas of human brain and its relationship with tumoral lesions, improving neurosurgical planning.

Purpose. To evaluate in diffusion tensor imaging tractography in surgery of cerebral gliomas with corticospinal tract involvement with respect to both extent of resection and follow-up outcome, between patients that went under tractography and those who went without it. To assess the evidence of Tractography applied to surgery of cerebral gliomas and to address a grade of recommendation to it.

Methods. A retrospective case-control study of 29 patients with cerebral gliomas operated on at the Department of Neurosurgery, Hospital Universitario Miguel Servet was performed. Cases were made of patients that went under corticospinal tractography between June 2015 and May 2017. Controls were made of patients from a historical cohort with corticospinal involvement. Sex, age, Karnofsky Performance Scale pre and post intervention, tumoral volume, extent of resection, 3-months progression and histological diagnoses were studied.

Results. There was no significant difference of extent of resection neither 3-months progression between tractography group (n=20) and conventional neuronavigation group (n=9). There was a trend in the study group to have an improvement in Karnofsky Performance Scale postintervention (Karnofsky: 90, RIC=30) compared to control group (70, RIC=70) but no significant difference was achieved. There was a positive association between the use of tractography and a higher presurgical tumor volume.

Conclusion. We could not demonstrate an association between the use of tractography and an improvement in the extent of resection or Karnofsky Performance Scale. We found a significant difference in presurgical tumoral volume in the study group, without a variation in the extent of resection or 3-months progression. Tractography contributes to presurgical planning and resection of cerebral gliomas and it should be used in departments of Neurosurgery.

Key Words. *Glioma surgery, diffusion tensor imaging, Tractography*

II. INTRODUCCIÓN

II. 1. EPIDEMIOLOGÍA

En adultos los tumores primarios del sistema nervioso central ocupan el 13º lugar en frecuencia de todos los cánceres a nivel mundial. Representan el 2% del total de todos los cánceres¹.

Su incidencia anual oscila entre 4,8 y 10,6 por 100.000 habitantes. En España, se calcula una incidencia de 8,73 por 100.000 habitantes/año en varones y 5,41 en mujeres². Si bien la incidencia ha experimentado un aumento desde 1980, en los últimos años se ha observado un ligero descenso³.

Sin embargo, pese a que su incidencia es baja, son responsables de una morbimortalidad elevada, con una tasa de mortalidad de 3,96 para hombres y 2,61 para mujeres² y una supervivencia a cinco años del 34% para los tumores malignos⁴.

II.2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Tabla 1. Factores ambientales estudiados en relación con el riesgo de desarrollo de tumores cerebrales primarios

Factores ambientales estudiados en relación con el riesgo de desarrollo de tumores cerebrales primarios
Agentes infecciosos: virus (gripe, virus varicela-zoster, virus BK, virus JC, otros), Toxoplasma gondii
Alergias
TCE
Epilepsia, crisis convulsivas
Drogas y fármacos
Dietas y vitaminas: consumo de nitratos, ahumados, calcio, sobrepeso
Exposición al humo del tabaco
Alcohol
Tintes de pelo, sprays
Contaminación producida por el tráfico
Agentes ocupacionales e industriales: fabricación de caucho sintético, cloruro de vinilo, producción/refinamiento de petróleo, pesticidas, polución agrícola, exposición parental en el lugar de trabajo
Radiaciones ionizantes: diagnósticas, terapéuticas, otras fuentes
Teléfonos móviles
Otras exposiciones a radiofrecuencias
Campos electromagnéticos de baja frecuencia

Fuente: Wrensch, M, Minn, Y, Chew, T, et al. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. Neuro-Oncology 2002; 4:278.

El aumento de la incidencia observado en los tumores cerebrales primarios llevó a la búsqueda de factores ambientales que pudieran ser los responsables, siendo examinados múltiples posibles factores de riesgo⁵.

Sin embargo, la exposición a dosis moderadas-altas de radiaciones ionizantes es el único factor de riesgo establecido para los tumores primarios del sistema nervioso central⁶.

Su asociación con otros factores tales como las radiaciones electromagnéticas o el uso de teléfonos móviles es controvertida, sin encontrarse hasta el momento evidencia fuerte que avale dicha asociación^{7,8}.

II.3. CLASIFICACIÓN

La clasificación actual de los tumores del SNC según la OMS es la siguiente⁹:

1. Astrocitomas difusos y tumores oligodendrogiales.
2. Otros tumores astrocíticos
3. Tumores ependimarios
4. Otros gliomas.
5. Tumores del plexo coroideo.
6. Meningiomas.
7. Tumores de estirpe mesenquimal, no meningoteliales.
8. Tumores neuronales y mixtos neuronal-glial.
9. Tumores de la región pineal.
10. Tumores embrionarios.
11. Tumores de los nervios craneales y espinales.
12. Tumores melanocíticos.
13. Linfomas.
14. Tumores histocíticos.
15. Tumores de células germinales.
16. Tumores de la región selar.
17. Tumores metastásicos.

Un importante cambio es la clasificación de los gliomas no sólo en base a su aspecto histológico sino a parámetros moleculares, agrupándose los astrocitomas y los tumores oligodendrogiales como gliomas difusos⁹:

Tabla 2. Astrocitomas difusos y tumores oligodendrogiales

Astrocitomas difusos y tumores oligodendrogiales	Grado
Astrocitoma difuso, mutación IDH	II
Astrocitoma anaplásico, mutación IDH	III
Glioblastoma	IV
Glioblastoma, mutación IDH	IV
Glioma difuso de troncoencéfalo, mutación H3K27M.	IV
Oligodendroglioma, mutación IDH y delección 1p/19q	II
Oligodendroglioma anaplásico, mutación IDH y delección 1p/19q	II

Fuente: Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016 Jun; 131(6):803-20.

Tabla 3. Otros astrocitomas

Otros astrocitomas	Grado
Astrocitoma pilocítico	I
Astrocitoma subependimario de células gigantes	I
Xantoastrocitoma pleomórfico	II
Xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico	III

Fuente: Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016 Jun; 131(6):803-20.

II.4. CLÍNICA

Los tumores primarios del SNC pueden producir signos y síntomas por invasión local, compresión de estructuras adyacentes y aumento de la presión intracraneal.

Aunque las manifestaciones varían en función de la localización del tumor, los hallazgos más frecuentemente encontrados son cefalea¹⁰, convulsiones¹¹, náuseas y/o vómitos¹² y alteraciones neurológicas.

Las alteraciones neurológicas se pueden presentar como una disfunción cognitiva generalizada o como alteraciones focales:

- Disfunción cognitiva: incluye problemas de memoria o alteraciones del comportamiento, frecuente en lesiones localizadas a nivel frontal.
- Alteraciones focales:
 - Debilidad muscular: se trata de un síntoma frecuente en pacientes con tumores cerebrales. Puede ser sutil en estadios iniciales.
 - Alteraciones sensitivas: aparece en tumores localizados en la proximidad de la corteza sensitiva primaria y distribución no está en relación con los dermatomas o nervios periféricos.
 - Afasia: su presencia es específica de lesiones situadas en el hemisferio dominante. En contraposición, si la lesión se

localiza en el hemisferio no dominante se puede encontrar apraxia.

- Alteraciones visuales: por afectación del nervio óptico, quiasma, radiaciones ópticas o corteza visual.

II.5. DIAGNÓSTICO

II.5.1. Neuroimagen

Las técnicas de neuroimagen constituyen la principal herramienta diagnóstica en la evaluación de las lesiones del SNC¹³. Aunque el diagnóstico definitivo es dado por las características histológicas y moleculares, las diversas técnicas de imagen permiten una aproximación inicial, lo cual puede ser determinante para el manejo de los distintos tipos de lesiones:

- Tomografía computerizada: por su rapidez y bajo coste es la primera prueba a realizar en muchas ocasiones, siendo especialmente útil en la valoración de estructuras óseas y vasculares.
- Resonancia Magnética (RMN): especialmente útil en el diagnóstico de tumores gliales, pues aporta información sobre el grado del tumor¹⁴. Diversas variantes, como la espectroscopia, la difusión, la tractografía o la perfusión han demostrado ser útiles en el diagnóstico y manejo preoperatorio de estos tumores¹⁵⁻¹⁷.
- PET: permite detectar tumores malignos con zonas de alto consumo metabólico, siendo útil en la planificación de biopsias cerebrales¹⁸ o para diferenciar áreas de recidiva tumoral de necrosis secundaria a radiación¹⁹.
- SPECT: detecta alteraciones en la barrera hematoencefálica, siendo útil en la predicción del grado histológico y en la selección de áreas de biopsia. Además sus resultados no se ven alterados por la toma de corticoesteroides.

II.5.2. Biopsia

La obtención de una muestra histológica permite el diagnóstico anatomopatológico y molecular definitivo. En la mayoría de las ocasiones se lleva a cabo en el momento de la resección tumoral, si bien puede realizarse de forma aislada en situaciones en las que la lesión no es resecable o la condición del paciente no permite la cirugía.

II.6. TRATAMIENTO

II.6.1. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento fundamental de los tumores gliales, tanto de alto como de bajo grado, consiste en la exéresis quirúrgica.

Si bien el momento y tamaño de la resección, especialmente en los tumores de bajo grado, han sido cuestiones controvertidas la evidencia actual disponible sostiene que las resecciones precoces y lo más amplias obtienen mejores resultados en términos de supervivencia, tanto en lesiones de bajo²⁰⁻²² como de alto grado²³⁻²⁵.

Sin embargo, las resecciones amplias implican una mayor morbilidad en aquellas lesiones localizadas sobre áreas elocuentes, limitando en muchas ocasiones el tamaño de la resección tumoral²⁶.

Con objeto de disminuir este aumento de la morbilidad se han desarrollado diversas técnicas que permiten realizar resecciones tumorales seguras lo más amplias posibles.

II.4.1.1 Técnicas de localización neuroanatómica

Las diferencias anatómicas interindividuales hacen que los conocimientos clásicos de neuroanatomía no permitan localizar con la suficiente precisión las áreas elocuentes ni sus haces de comunicación, de forma que ha sido necesario el desarrollo de nuevas técnicas de mapeo cerebral¹⁵.

Junto con las técnicas de neurofisiología intraoperatoria invasiva, que constituyen el gold standard para la localización neuroanatómica, ha surgido la neuroimagen funcional y la tractografía, las cuales permiten una evaluación tanto preoperatoria como intraoperatoria de la neuroanatomía particular de cada paciente^{27, 28}.

II.4.1.2 Tractografía

La tractografía consiste en la identificación de los fascículos, haces o tractos axonales que conforman la sustancia blanca del cerebro y que conectan las distintas zonas corticales entre ellas y/o con el cerebelo o la médula espinal. En la actualidad dicha identificación se realiza mediante la secuencia de RMN tensor de difusión (DTI) (*figura 1*) cuya base es el principio de isotropía-anisotropía.

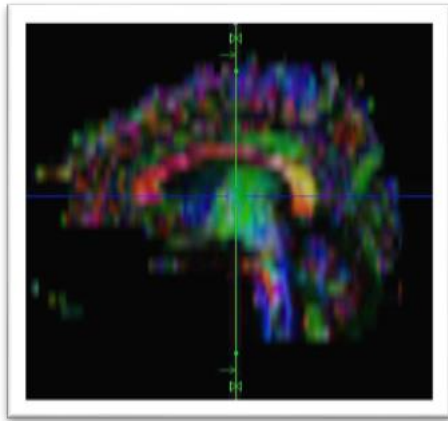


Figura 1. Secuencia DTI

En el SNC los axones de las neuronas están recubiertos por vainas de mielina, las cuales actúan como una barrera a la libre difusión a las moléculas del agua, impidiendo su movimiento perpendicular y obligándolas a moverse en sentido paralelo a ellas. El tensor de difusión (DTI) recoge esta información y representa directamente la dirección (anisotropía) del agua e indirectamente la orientación de los haces de sustancia blanca^{30, 31}. De esta forma y mediante una técnica no invasiva se puede conocer la orientación, dirección e integridad de los haces que componen la sustancia blanca (figura 2) y su relación con respecto a una lesión determinada (figura 3), con una precisión equiparable a la estimulación subcortical directa intraoperatoria³².

La isotropía es la propiedad de las moléculas del agua de difundir de forma aleatoria en todas las direcciones posibles, conformando una esfera virtual. En determinadas condiciones las moléculas del agua se encuentran con barreras que impiden su difusión uniforme, ocasionando que tiendan a dirigirse con una direccionalidad determinada, denominándose a esta propiedad principio de anisotropía²⁹.

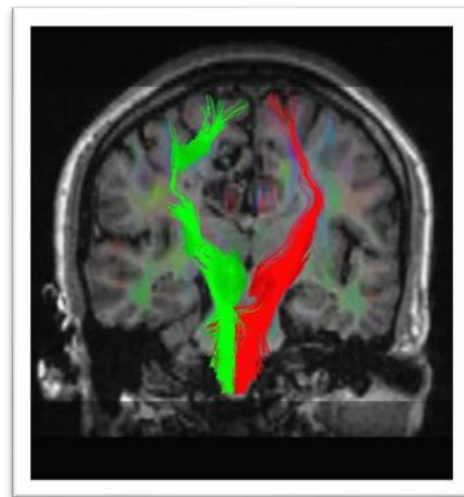


Figura 2. Tractos corticoespirales

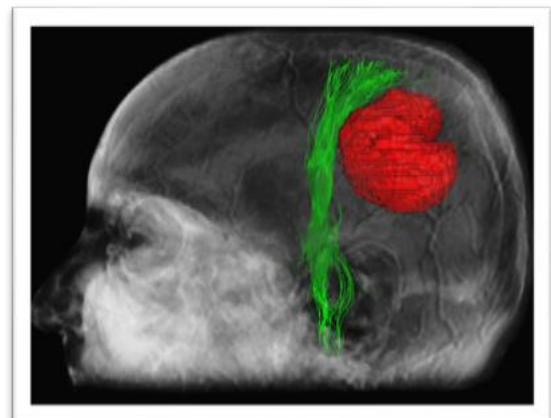


Figura 3. Tracto corticoespinal junto a lesión tumoral

Sin embargo la tractografía basada en DTI también presenta limitaciones en su aplicación. La primera se refiere a aquellos cambios que acontecen en el cerebro del paciente una vez que la duramadre es abierta (*brain shift*), por los cuales se modifica la anatomía y fisiología cerebral prequirúrgica, disminuyendo la fidelidad de la tractografía y neuronavegación³³. Otra de las limitaciones es debida a la distorsión que causan los tumores (especialmente los tumores gliales de alto grado) sobre los tractos, dificultando su identificación mediante DTI³⁴. Nuevas técnicas para la identificación de los haces axonales como HDFTI (*high-definition fiber tractography*), UKF (*two-tensor unscented Kalman filter*) o CSD (*constrained spherical deconvolution*) están comenzando a ser empleadas para mejorar su identificación y estudio mostrando resultados más prometedores³⁵.

II.6.2. Tratamiento adyuvante

El empleo de la radioterapia y quimioterapia ha supuesto un aumento importante de la supervivencia en los tumores gliales de alto grado^{36, 37}.

Radioterapia

Las actuales técnicas como la radioterapia conformacional en 3 dimensiones, la incorporación del PET o la RMN con espectroscopia han permitido limitar el área de irradiación al lecho tumoral junto con un pequeño margen de seguridad, disminuyendo los efectos secundarios derivados de la irradiación de tejido cerebral sano^{38, 39}.

Quimioterapia

Temozolamida, agente alquilante de administración oral, constituye la primera línea de tratamiento quimioterápico en el tratamiento de los tumores gliales de alto grado y ha mostrado un aumento de la supervivencia sin disminuir la calidad de vida de los pacientes⁴⁰.

III. JUSTIFICACIÓN

Pese a su baja incidencia, los tumores primarios del SNC suponen una fuente importante de morbimortalidad⁴¹.

Su tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica lo más amplia posible pues se asocia a una mayor supervivencia. Sin embargo, este hecho se ve limitado en aquellos tumores que asientan sobre áreas elocuentes o en zonas próximas a estas, condicionando el tamaño de dicha resección y empeorando el pronóstico funcional y vital^{22, 24}.

Se hace necesario, por tanto, el desarrollo de nuevas técnicas que permitan lograr resecciones óptimas. Si bien la neurofisiología intraoperatoria constituye en el momento actual el gold-estándar para la localización neuroanatómica¹⁵, se trata de una técnica invasiva y costosa, no siempre disponible. Esto ha dado lugar a la aparición de nuevas modalidades de estudio más sencillas y no invasivas, encontrándose entre ellas la tractografía, una herramienta que permite identificar los haces axonales que componen la sustancia blanca del cerebro y estudiar su relación con las lesiones tumorales, permitiendo una mejor planificación prequirúrgica y abordaje intraoperatorio, logrando así aumentar el grado de resección de forma segura y obteniendo resultados equiparables a las técnicas de estimulación intraoperatoria³⁰⁻³².

Dado que se trata de una técnica de reciente aparición, el alcance de su uso y sus aplicaciones están siendo todavía estudiados, siendo previsible en un futuro próximo su manejo diario en los servicios de Neurocirugía.

IV. OBJETIVOS

En base a la justificación anteriormente descrita, nos planteamos los siguientes objetivos en el presente trabajo:

1. Estudiar las diferencias en términos de pronóstico funcional entre pacientes intervenidos con el apoyo de la tractografía y pacientes intervenidos sin ella.
2. Analizar las diferencias en cuanto al grado de resección y progresión de tumores gliales en pacientes intervenidos con el apoyo de la tractografía y pacientes intervenidos sin ella.
3. Establecer las indicaciones y el grado de recomendación de la tractografía, según la evidencia actual.

V. MATERIAL Y MÉTODO

IV.1. DISEÑO

Estudio de tipo casos y controles no apareados de pacientes intervenidos de tumores gliales con y sin apoyo de tractografía de la vía piramidal.

IV.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

Pacientes intervenidos en el servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Miguel Servet.

IV.2. POBLACIÓN Y PERIODO DE ESTUDIO

Se realizó una evaluación retrospectiva de 20 pacientes diagnosticados de lesión primaria maligna del SNC de localización supratentorial e intervenidos con apoyo de tractografía de la vía piramidal desde junio de 2015 hasta mayo de 2017.

Se consideraron criterios de inclusión las lesiones intra-axiales localizadas en áreas elocuentes o regiones cercanas a las mismas según la clasificación de Sawaya et al⁴²:

Tabla 4. Clasificación de Sawaya

Grado I	Lesión en área no elocuente
Grado II	Lesión cercana a área elocuente
Grado III	Lesión en área elocuente

Fuente: Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery*. 1998; 42: 1044-1056

Se definieron como áreas elocuentes las siguientes zonas, en base a la clasificación de Gonzalez-Darder et al⁴³:

Tabla 5. Áreas elocuentes

Sustancia gris	Área de Brodmann 4 (área motora primaria) Área de Brodmann 6 (área premotora) Área de Brodmann 8 (área motora suplementaria)
Sustancia blanca	Tracto corticoespinal

Fuente: Gonzalez-Darder JM, Gonzalez-Lopez P, Talamantes F, Quilis V, Cortés V, Garcia-March G, et al. Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography. *Neurosurg Focus*. 2010 Feb 28; E5

Se consideraron criterios de exclusión la localización infratentorial, histología distinta de estirpe glial y lesiones clasificadas como grado I según Sawaya et al⁴².

El grupo control, compuesto de 9 pacientes, fue obtenido de una serie histórica de pacientes intervenidos de tumores gliales situados en áreas motoras

elocuentes o en zonas próximas a estas, en el año previo a la implantación de la tractografía en nuestro servicio y con los mismos criterios de inclusión y exclusión que los pacientes del grupo tractografía.

Siguiendo los mismos criterios ambos grupos fueron sometidos a neuronavegación convencional y, en aquellos casos en los que se consideró indicado, monitorización intraoperatoria.

La mediana de edad era de 53 años (RIC=42) para el grupo tractografía y de 49 años (RIC=44) para el grupo control. La distribución por sexos era de 9 hombres (45%) en los casos y 6 hombres (66,7%) en los controles.

IV.3. VARIABLES MEDIDAS

Las variables estudiadas se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Variables medidas

1. Edad
2. Sexo
3. Karnofsky en el momento del ingreso
4. Volumen tumoral al diagnóstico
5. Localización según escala Sawaya et al ⁴²
6. Grado de resección de la lesión (medido mediante RMN)
7. Karnofsky en el momento de la 1º revisión
8. Progresión a los 3 meses de la intervención (medido mediante RMN)
9. Estadificación anatomopatológica

Fuente: Elaboración propia

En los pacientes seleccionados se recogieron la edad, el sexo, el estado funcional según la escala de Karnofsky en el momento del ingreso y en la primera revisión (a las 4-6 semanas del alta) y el estadiaje anatomopatológico definitivo. Además, mediante RMN se definió el volumen tumoral prequirúrgico, el grado de resección, la existencia de progresión tumoral a los 3 meses de la intervención y la localización de la lesión según Sawaya et al⁴².

IV.4. ESTUDIO MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA

IV.4.1. Preoperatorio

Se realizó RMN prequirúrgica en todos los pacientes, con las secuencias T1 sagital, T2, T2 FLAIR axial y SPGR1 con gadolinio. Se evaluó el tipo de lesión, la localización, el volumen prequirúrgico y la secuencia Spoiled Gradient (SGR) T13D de neuronavegación.

IV.4.2. Posoperatorio

Se realizó una primera RMN en el posoperatorio inmediato (dentro de los tres primeros días) para valorar el grado de resección tumoral.

Posteriormente se realizó una nueva RMN a partir del tercer mes de la intervención para valorar la progresión de la enfermedad.

IV.4.3. DTI y tractografía

En todos los pacientes intervenidos entre junio de 2015 y mayo de 2017 se amplió el estudio mediante tensor de difusión (DTI) para la identificación de los tractos corticoespinales. La secuencia empleada en el tensor de difusión fue SE-EPI con los siguientes parámetros:

Tabla 7. Parámetros secuencia DTI

Factor de difusión b	1.000s/mm ²
Gradientes de direcciones	25
TR	8.300 ms
TE	493 ms
FOV	28x28
Matriz	128x128
NEX	1
Grosor de corte	5mm sin interespacio

Fuente: Elaboración propia

La identificación de los tractos axonales se realizó en la estación de trabajo StealthStationS7 de Medtronic®, mediante el sistema StealthViz. Se correlacionó la secuencia de neuronavegación (SPGRT1) con el tensor de difusión (DTI) para generar la imagen de los tractos corticoespinales. Se tomaron como referencia la región pontina y la cápsula interna, con un umbral de longitud mínima de 45mm y un umbral de anisotropía focal de 0,2⁴⁴.

IV.5. NEURONAVEGACIÓN INTRAOPERATORIA.

En todos los pacientes se realizó neuronavegación intraoperatoria mediante el sistema electromagnético Axiem (Medtronic®).

En los pacientes en los que además se realizó tractografía se enviaron los datos al sistema StealthStation Treon Plus II para permitir su visualización intraoperatoria.

IV.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio descriptivo de ambos grupos calculando la mediana como medida de tendencia central y el rango intercuartílico (RIC) como medida de dispersión para las variables cuantitativas y, las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas.

En el estudio comparativo de las variables cualitativas (sexo, localización según Sawaya, anatomopatología definitiva, porcentaje de resección y progresión a los 3 meses) según grupo fue llevado a cabo mediante las pruebas del chi cuadrado, y test exacto de Fisher, cuando fuera necesario.

Para el análisis de las variables cuantitativas (edad, tamaño prequirúrgico y estado funcional según la escala de Karnofsky en el momento del ingreso y a los 3 meses) según grupo se han empleado pruebas no paramétricas (U-Mann Whitney), debido al pequeño tamaño muestral.

Se consideró una diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el programa *IBM SPSS*, versión 22 (licencia Universidad de Zaragoza).

VI. RESULTADOS

V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se estudiaron 29 pacientes, 20 casos de tractografía y 9 controles.

V.1.1. Tractografía + neuronavegación convencional

El grupo compuesto por pacientes a los que se les realizó tractografía, además de neuronavegación convencional, constaba de 20 pacientes, siendo 11 mujeres (55%), con una mediana de edad de 53 años (RIC=42).

La clínica inicial más frecuente fue la afectación predominante de vía piramidal en 6 de ellos (30%), seguido de afectación piramidal asociada a otros síntomas en 5 pacientes (25%) y crisis epilépticas en 5 pacientes (25%). Por último, 4 pacientes (20%) presentaron síntomas distintos de los anteriores.

De forma prequirúrgica se evaluó el estado de los pacientes mediante la escala de Karnofsky, obteniéndose una mediana de 80 (RIC=30).

Tras la intervención quirúrgica se valoró el estado del paciente en el posoperatorio inmediato (48h) y una nueva evaluación en la primera revisión (realizada a las 4-6 semanas del alta) en la que se tuvo en cuenta el estado general del paciente, la persistencia o no de la clínica prequirúrgica y la aparición de nuevos déficits. La escala de Karnofsky en ese momento obtuvo una mediana de 90 (RIC=60), logrando una mejoría de 10 puntos.

Estos datos se han recogido en la Tabla 8.

La mediana del tamaño tumoral prequirúrgico, medido mediante RMN, era de 95,6cm³. (RIC=171). Tras la cirugía se realizó una RMN posoperatoria dentro de los tres primeros días para valorar el grado de resección tumoral. De las 20 RMN realizadas 13 (60%) fueron informadas como resección completa, 6 (35%) como resección parcial con resto tumoral menor del 50% y sólo 1 (5%) con resto tumoral mayor del 50%.

Posteriormente (a partir del 3º mes tras la intervención) se realizó una RMN de control en todos los pacientes excepto en 3 (15%). De los pacientes a los que se les realizó la resonancia se comprobó enfermedad estable en 10 (50%), progresión tumoral en 6 (30%) y en 1 caso se observó una disminución del resto tumoral (5%).

Así mismo, se identificó mediante RMN el área de la lesión, que en 10 de los casos (50%) correspondió a un área elocuente (Sawaya III) y en 10 casos (50%) a una zona cercana a un área elocuente (Sawaya II).

Aplicación de la Tractografía en la resección de tumores gliales

Tabla 8. Grupo tractografía: edad, sexo, clínica y Karnofsky

Nº paciente	Edad	Sexo	Clínica debut	Karnofsky al ingreso	Clínica 1º revisión	Karnofsky 1º revisión
1	67	Mujer	Paresia facial inferior derecha Disfasia motora ESD proximal 4/5, distal 4+5, EID proximal 4+5, distal 3+5 Hemihipoestesia derecha	60	Disfagia Disfasia motora Hemiplejía derecha	40
2	39	Hombre	Crisis comicial	100	No focalidad neurológica	100
3	39	Mujer	Crisis comicial Apraxia mano izquierda	90	No focalidad neurológica	100
4	57	Hombre	Hemiparesia izquierda 4/5	80	Hemiparesia izquierda 4+5	80
5	36	Mujer	Hipoacusia residual	90	No focalidad neurológica	100
6	62	Hombre	Paresia facial izquierda Disartria, disfagia EII 4/5	70	Parálisis facial Disartria Hemiplejía hemicuerpo izquierdo Hemihipoestesia izquierda	40
7	69	Mujer	Afasia leve	90	Afasia leve	90
8	49	Hombre	Crisis comicial	100	Crisis comiciales aisladas	90
9	37	Mujer	Hemiparesia ESD distal 1/5 EID 4/5 Crisis comiciales	60	Hemiparesia ESD 3/5 EID 3/5	70
10	71	Hombre	Crisis comiciales Parestesias EID	80	Hemiparesia hemicuerpo derecho 4/5	80
11	54	Hombre	Crisis comicial con afasia postcrítica Inestabilidad marcha Disminución bilateral agudeza visual	80	No focalidad neurológica	100
12	75	Mujer	Paresia facial izquierda central, Hemiparesia ESI 4-5, EII 4+5 Deterioro cognitivo previo.	90	Paresia facial izquierda central, Hemiparesia ESI 4-5, EII 4+5 Agravamiento del deterioro cognitivo	70
13	41	Hombre	Afasia motora Hemiparesia derecha 4+5	80	Afasia motora leve	90
14	40	Hombre	Desorientación temporoespacial Afasia leve	90	No focalidad neurológica	100
15	61	Mujer	Hemiparesia izquierda 4/5	70	No focalidad neurológica	100
16	74	Hombre	Apraxia mano izquierda Parestesias	90	No focalidad neurológica	100
17	59	Mujer	Hemihipoestesia izquierda Inestabilidad marcha Cefalea	80	No focalidad neurológica	100
18	50	Mujer	Hemiparesia ESD 4/5	80	Hemiparesia hemicuerpo derecho 3/5	60
19	52	Mujer	Crisis comicial	90	No focalidad neurológica	100
20	33	Mujer	Apraxia y hemiparesia mano, derecha 4/5 Afasia progresiva	80	Apraxia mano derecha	90

Fuente: Elaboración propia

Por último, la anatomía patológica definitiva reveló tumores gliales de grado IV según la OMS en 12 casos (60%), de grado III en 4 casos (20%) y de grado II en otros 4 casos (20%), correspondiéndose en los 20 casos (100%) con el diagnóstico prequirúrgico realizado mediante RMN.

Los datos se exponen en la Tabla 9.

Tabla 9. Grupo tractografía: volumen tumoral prequirúrgico, anatomía patológica, progresión a los 3 meses y localización según Sawaya

Nº paciente	Volumen tumoral prequirúrgico (cm3)	Anatomía Patológica	Grado de resección	Control a los 3 meses	Sawaya
1	165,24	Glioblastoma, g. IV	> 50%	Progresión	2
2	119,00	Oligodendroglioma, g. II	Completa	Enfermedad estable	2
3	95,00	Astrocitoma g. II	Completa	Enfermedad estable	2
4	17,10	Glioblastoma, g. IV	> 50%	Progresión	1
5	75,00	Astrocitoma g. II	> 50%	Enfermedad estable	1
6	71,04	Glioblastoma, g. IV	>50%	No RMN a los 3 meses. (fallecimiento)	1
7	8,80	Astrocitoma anaplásico g. III	Completa	Enfermedad estable	1
8	147,84	Astrocitoma anaplásico g.III	Completa	Enfermedad estable	1
9	174,00	Astrocitoma anaplásico g.III	< 50%	Disminución del tamaño.	1
10	3,00	Glioblastoma, g. IV	Completa	Progresión	1
11	96,13	Glioblastoma, g. IV	Completa	Progresión	2
12	56,00	Glioblastoma, g. IV	Completa	Enfermedad estable	2
13	138,40	Glioblastoma g. IV	> 50%	Progresión	2
14	99,75	Glioblastoma g. IV	Completa	Enfermedad estable	2
15	168,50	Glioblastoma, g. IV	>50%	Enfermedad estable	1
16	62,50	Glioblastoma con componente oligodendroglioma, g. IV	Completa	No RMN a los 3 meses	2
17	168,30	Glioblastoma g. IV	Completa	Progresión	2
18	93,61	Oligodendroglioma anaplásico, g. III	> 50%	No RMN a los 3 meses	2
19	3,78	Astrocitoma difuso g. II	Completa	Enfermedad estable	1
20	152,00	Glioblastoma, g. IV	Completa	Enfermedad estable	1

Fuente: Elaboración propia

V.1.2. Neuronavegación convencional

Del grupo de 9 pacientes sometidos a únicamente neuronavegación, 3 eran mujeres (33%), con una mediana de edad de 49 años (RIC=44).

La forma más frecuente de presentación fue la afectación piramidal asociada a otros síntomas en 6 pacientes (66,7%) seguida de afectación piramidal pura en 2 pacientes (22,2%) y por último crisis epiléptica en 1 (11,11%), con una mediana para el estado funcional (escala Karnofsky) de 80 (RIC=20).

Igualmente se realizó una nueva valoración de la escala Karnofsky en la primera revisión, con una mediana de 70 (RIC=70), objetivándose una pérdida de 10 puntos respecto a la medición previa.

Los datos se exponen en la Tabla 10.

Tabla 10. Grupo control: edad, sexo, clínica y Karnofsky

Nº paciente	Edad	Sexo	Clínica debut	Karnofsky al ingreso	Clínica 1º revisión	Karnofsky 1º revisión
1	60	Hombre	Hemiparesia EID 4/5 Trastorno de la conducta Desorientación	70	No focalidad neurológica	100
2	26	Hombre	Crisis comicial	90	No focalidad neurológica	100
3	64	Mujer	Hemiparesia hemicuerpo izquierdo 4/5 Bradipsiquia	70	Paresia pierna 2/5, MEG	50
4	46	Mujer	Hemiparesia hemicuerpo derecho 4/5 Afasia motora leve	80	Hemiparesia hemicuerpo derecho 3/5 Afasia mixta moderada	60
5	33	Hombre	Hemiparesia hemicuerpo izquierdo residual 2/5	70	Hemiparesia hemicuerpo izquierdo residual 2/5	70
6	49	Mujer	Hemiparesia ESI 4-/5 Crisis comicial	80	Hemiplejía hemicuerpo izquierdo Deterioro estado general	30
7	70	Hombre	Crisis comicial, Disartria Desorientación	70	No focalidad neurológica	100
8	34	Hombre	Hemiparesia ESD 3/5, EID 4/5 Crisis comicial	80	Hemiparesia ESD 3/5, EID 4/5	80
9	54	Hombre	Crisis comicial Afasia nominal leve episódica	80	Hemianopsia temporal derecha MEG	50

Fuente: Elaboración propia

La mediana del tamaño tumoral prequirúrgico fue de 10,1 mm (RIC=80,95). La resección completa se alcanzó en 4 de los pacientes (44,4%), mayor del 50% en 4 pacientes (44,4%) e inferior al 50% en 1 caso (11,1%).

En todos los casos excepto en 1 (11,1%) se realizó RMN de control a partir del 3º mes. Dichas RMN mostraron enfermedad estable en 6 casos (66,7%) y progresión en 2 (22,2%)

Las lesiones se localizaron sobre área elocuente (Sawaya III) en 4 casos (44,4%) y cercanas a área elocuente en 5 casos (55,6%).

Por último, la anatomía patológica definitiva mostró tumores gliales de grado IV en 6 pacientes (66,7%), tumor glial de grado II en 2 pacientes (22,2%) y un tumor de grado I en 1 paciente (11,1%). Excepto en 1 caso (11,1%) el informe anatomopatológico definitivo se correspondió con el diagnóstico realizado mediante RMN (8 casos, 88,9%). A continuación, se exponen los datos en la Tabla 11.

Tabla 11. Grupo control: volumen tumoral prequirúrgico, anatomía patológica, progresión a los 3 meses y localización según Sawaya

Nº paciente	Volumen tumoral prequirúrgico (cm ³)	Anatomía Patológica	Grado de resección	Control a los 3 m.	Sawaya
1	74,88	Glioblastoma g. IV	> 50%	Enfermedad estable	1
2	5,24	Astrocitoma g. I	Completa	Enfermedad estable	2
3	20,21	Glioblastoma g. IV	< 50%	Enfermedad estable	2
4	86,19	Glioblastoma g. IV	> 50%	Enfermedad estable	1
5	77,05	Astrocitoma g. II	> 50%	Enfermedad estable	2
6	8,97	Glioblastoma g. IV	Completa	No RMN a los 3 meses (fallecimiento)	1
7	5,49	Glioblastoma g. IV	> 50%	Progresión	2
8	10,08	Astrocitoma g. II	Completa	Enfermedad estable	1
9	9,43	Glioblastoma g. IV	Completa	Progresión	2

Fuente: Elaboración propia

V.2. ANÁLISIS INFERENCIAL

La única variable que ha alcanzado la significación estadística ha sido el volumen tumoral prequirúrgico, con una mediana de 95,6cm³, siendo aproximadamente 80 cm³ mayor en los pacientes intervenidos con apoyo de la tractografía frente a aquellos intervenidos sin ella (p=0,018).

Pese a no ser una diferencia estadísticamente significativa, consideramos clínicamente relevante la mejoría de 20 puntos en la escala de Karnofsky en el grupo tractografía frente a los casos, así como el grado de resección total, especialmente si tenemos en cuenta que el volumen tumoral prequirúrgico era mayor en los casos que en los controles.

Los datos se exponen en la Tabla 12.

Tabla 12. Análisis inferencial

Variable a estudio	Tractografía + NN (n=20)	Sólo NN (n= 9)	p
Edad, mediana (RIC)	53 (42)	49 (44).	0,383
Sexo (Mujer), n (%)	11 (55)	3 (33,3)	0,427
Karnofsky ingreso, mediana (RIC)	80 (30).	80 (20).	0,106
Sawaya (III), n (%)	10 (50)	5 (55,6)	1
Tamaño preIQ, mediana (RIC)	95,56 (171)	10,08 (80,95)	0,018
AP (AG), n (%)	16 (80)	3 (33,3)	0,642
Resección, n (%)			
< 50%,	1 (5)	1 (11,1)	
>50%	6 (30)	4 (44,4)	0,686
Total	13 (65)	4 (44,4)	
Tamaño 3 meses, n (%)			
no RMN	3 (15)	1 (11,1)	
recidiva	6 (30)	2 (22,2)	0,809
estable	11 (55)	6 (66,7)	
Karnofsky revisión, mediana (RIC)	90 (60)	70 (70)	0,186

Fuente: Elaboración propia. p: valor p.

AP: Anatomía patológica

AG Alto grado

IQ: Intervención quirúrgica

VII. DISCUSIÓN

El tratamiento de elección de los tumores gliales es la exéresis completa del mismo. Los diversos avances en neuroimagen y neurofisiología han permitido lograr exéresis amplias con mínima repercusión funcional, mejorando así el tamaño de la resección y el pronóstico funcional y vital.

La tractografía, al identificar la integridad de los haces axonales que componen la sustancia blanca y evaluar su relación con la lesión tumoral, permite una mayor estratificación del riesgo quirúrgico y una mejor planificación prequirúrgica tal y como han descrito Sollmann et al⁴⁵. Esto permitiría el abordaje de lesiones de mayor tamaño como se ha observado en este trabajo, donde los pacientes intervenidos mediante tractografía presentaban un volumen tumoral significativamente mayor: 95,6cm³ (RIC=171) vs. 10,1cm³ (RIC=81) (p=0,018). Sin embargo, otros autores no han encontrado diferencias estadísticamente significativas, aunque los datos obtenidos por Barbosa et al⁴⁶ muestran un volumen tumoral mayor en pacientes intervenidos con tractografía (volumen prequirúrgico medio 70,8cm³) frente a los intervenidos sin ella (58,2 cm³).

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos para el grado de resección ni la progresión tumoral a los tres meses de la intervención, pero consideramos este hecho un dato favorable pues amplía el número de pacientes candidatos a la intervención quirúrgica sin que ello limite el porcentaje de resección o empeore el pronóstico a corto plazo. Por otro lado, estudios similares (Wu et al⁴⁷, Ius et al⁴⁸) sí han obtenido una mejoría en el porcentaje de resección. Wu et al⁴⁷ logró la resección total en el 74,4% de los pacientes intervenidos con apoyo de la tractografía frente al 33,3% de los pacientes intervenidos sin ella (p<0,001) para tumores gliales de alto grado, aunque no observó diferencias en tumores de bajo grado. Ius et al⁴⁸ logró una exéresis completa en tumores gliales de bajo grado para el 90% de los pacientes intervenidos con tractografía frente al 70% de los intervenidos sin ella (p=0,0001).

En el control realizado a los 3 meses de la intervención quirúrgica el porcentaje de enfermedad estable en el grupo tractografía es del 55% frente al 66,67% del grupo control. En nuestra opinión este hecho podría ser debido a la pérdida de dos pacientes del grupo tractografía durante el seguimiento, por causas ajenas al servicio de Neurocirugía.

Respecto al pronóstico funcional, el grupo tractografía presentó una mejoría de 20 puntos en el estado funcional (escala de Karnofsky) frente al grupo control: 90 (RIC=60) vs. 70 (RIC=70). Pese a que no se ha logrado la significación

estadística, este resultado estaría en consonancia con el obtenido por Barbosa et al⁴⁶, quienes, en un estudio de 28 pacientes intervenidos de tumores gliales insulares, obtuvieron una mejoría ($p=0,021$) en la escala de Karnofsky en el 50% de los pacientes intervenidos con tractografía, frente al 5% de los pacientes intervenidos sin ella, si bien no indicaron la mejora cuantitativa.

La evidencia disponible en el momento actual avala el empleo de la tractografía, equiparándola a las técnicas intraoperatorias invasivas⁴⁹ y siendo especialmente útil en aquellos casos en los que la cirugía *awake* no se puede realizar⁵⁰. Como se ha comentado con anterioridad, la localización de los tractos de la sustancia blanca realizada en este trabajo y en los artículos revisados se ha llevado a cabo mediante tensor de difusión (DTI). Las nuevas técnicas para la identificación de los tractos axonales (HDFTI -*high-definition fiber tractography*- , UKF -*two-tensor unscented Kalman filter*- o CSD -*constrained spherical deconvolution*-) están obteniendo en la actualidad resultados prometedores y en un futuro próximo permitirán identificar los haces de materia blanca de una forma más precisa.

La tractografía como herramienta de planificación y apoyo quirúrgico ha demostrado su utilidad y los avances en los distintos modelos de obtención permitirán mejorar los resultados de su aplicación, convirtiéndola en una herramienta indispensable en neurocirugía³⁵.

Limitaciones

Las principales limitaciones del trabajo son debidas al tipo de estudio, pues al ser retrospectivo los datos obtenidos provienen de historias clínicas y son por tanto indirectos. A su vez, el empleo de criterios de inclusión y exclusión muy estrictos ha condicionado un pequeño tamaño muestral que, sumado a que las variables de resección y progresión tumoral eran de naturaleza cualitativa, han supuesto una pérdida de la potencia estadística para detectar diferencias entre los grupos en estudio. Por último, no pudo obtener un control para cada caso.

VIII. CONCLUSIONES

1. Se ha observado una mejoría en el pronóstico funcional, medido mediante la escala de Karnofsky, en los pacientes intervenidos con apoyo de la tractografía, aunque no se ha logrado obtener la significación estadística.
2. En cuanto al grado de resección y progresión tumoral, no se han observado diferencias significativas en los resultados. Sin embargo, sí se ha comprobado que los pacientes intervenidos con tractografía presentaban un volumen tumoral prequirúrgico significativamente mayor.
3. La evidencia científica disponible en el momento actual avala el empleo de la tractografía como técnica de planificación prequirúrgica y herramienta intraoperatoria en los tumores gliales. Nuevas técnicas en la identificación de los tractos de materia blanca permitirán la creación de modelos más exactos y unos mejores resultados.

IX. LÍNEAS FUTURAS

En el estudio de la aplicación de la tractografía serán necesarios estudios prospectivos multicéntricos, con un mayor tamaño muestral que permitan seleccionar un control para cada caso y que aporten un nivel de evidencia mayor.

De igual forma se deberán explorar otras aplicaciones para esta técnica. La neurocirugía funcional (estimulación cerebral profunda, cirugía de la epilepsia, esclerosis múltiple, etc.) está comenzando a implementarla, pues permite estudiar las relaciones entre determinados tractos axonales y las áreas estimuladas, generando patrones que logren predecir los resultados a largo plazo⁵¹. Así mismo, las lesiones infratentoriales (fundamentalmente aquellas localizadas en el troncoencéfalo), al asentar sobre áreas con una densa y compleja red de neuronas y axones, son altamente susceptibles de beneficiarse de la implementación de la tractografía, permitiendo el tratamiento de patologías que hasta el momento se consideraban inoperables⁵².

Por último, se deberá prestar especial atención a las nuevas herramientas para la identificación y estudio de los tractos. Pese a que todavía no están disponibles en la mayoría de los centros, sus prometedores resultados avalarán su empleo en el futuro, por encima de la tractografía convencional mediante tensor de difusión³⁵.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan 2012. International Agency for research on Cancer. [Página web en Internet]. [citado 01 Jun 2017]. Disponible en: [http:// www.globocan.iarc.fr](http://www.globocan.iarc.fr).
2. Asociación Española contra el Cáncer. [Página web en Internet]. [Citado 01 Jun 2017]. Disponible en: <https://www.aecc.es/>
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Studies Review, 1975-2012, National Cancer Institute, Bethesda 2015.
4. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol*. 2015 Oct;17 Suppl 4:iv1-iv62. doi: 10.1093/neuonc/nov189.
5. Wrensch, M, Minn, Y, Chew, T, et al. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncology* 2002; 4:278.
6. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro Oncol*. 2012 Nov; 14(11):1316-24. doi: 10.1093/neuonc/nos208.
7. Li P, McLaughlin J, Infante-Rivard C. Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields and the risk of brain cancer in the offspring. *Cancer Causes Control*. 2009 Aug; 20(6):945-55. doi: 10.1007/s10552-009-9311-5.
8. Little MP, Rajaraman P, Curtis RE, Devesa SS, Inskip PD, Check DP, Linet MS. Mobile phone use and glioma risk: comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States. *BMJ*. 2012 Mar 8; 344:e1147. doi:10.1136/bmj.e1147.
9. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun; 131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
10. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology*. 1993 Sep; 43(9):1678-83. PubMed PMID: 8414011.
11. Cohen N, Strauss G, Lew R, Silver D, Recht L. Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 1988 Oct; 6(10):1621-4.
12. Squires RH Jr. Intracranial tumors. Vomiting as a presenting sign. A gastroenterologist's perspective. *Clin Pediatr (Phila)*. 1989 Aug; 28(8):351-4.
13. Anderson MD, Colen RR, Tremont-Lukats IW. Imaging mimics of primary malignant tumors of the central nervous system (CNS). *Curr Oncol Rep*. 2014; 16(8):399. doi: 10.1007/s11912-014-0399-8.

14. Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology*. 2002 Sep 24; 59(6):947-9.
15. 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. 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*. 2000 Apr; 92(4):589-98.
16. Bittar RG, Olivier A, Sadikot AF, Andermann F, Pike GB, Reutens DC. Presurgical motor and somatosensory cortex mapping with functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Neurosurg*. 1999 Dec;91(6):915-21.
17. Schulder M, Maldjian JA, Liu WC, Holodny AI, Kalnin AT, Mun IK, Carmel PW. Functional image-guided surgery of intracranial tumors located in or near the sensorimotor cortex. *J Neurosurg*. 1998 Sep; 89(3):412-8.
18. Hanson MW, Glantz MJ, Hoffman JM, Friedman AH, Burger PC, Schold SC, Coleman RE. FDG-PET in the selection of brain lesions for biopsy. *J Comput Assist Tomogr*. 1991 Sep-Oct; 15(5):796-801.
19. Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer*. 2001 Jun 20; 96(3):191-7.
20. Pouratian N, Schiff D. Management of low-grade glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010 May;10(3):224-31. doi: 10.1007/s11910-010-0105-7.
21. Whittle IR. What is the place of conservative management for adult supratentorial low-grade glioma? *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2010;35:65-79.
22. Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2015 Dec;125(3):503-30. doi: 10.1007/s11060-015-1867-1.
23. Salzman M. Surgical resection of malignant brain tumors: who benefits? *Oncology (Williston Park)*. 1988 Aug;2(8):47-56, 59-60, 63.
24. Noorbakhsh A, Tang JA, Marcus LP, McCutcheon B, Gonda DD, Schallhorn CS, Talamini MA, Chang DC, Carter BS, Chen CC. Gross-total resection outcomes in an elderly population with glioblastoma: a SEER-based analysis. *J Neurosurg*. 2014 Jan;120(1):31-9. doi: 10.3171/2013.9.JNS13877.
25. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, Patel AS, Rizk EB, Suki D, Sawaya R, Glantz M. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016 Nov 1;2(11):1460-1469. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1373.

26. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, Tihan T, Vandenberg S, McDermott MW, Berger MS. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1338-45. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9337.
27. Bittar RG, Olivier A, Sadikot AF, Andermann F, Pike GB, Reutens DC. Presurgical motor and somatosensory cortex mapping with functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Neurosurg*. 1999 Dec;91(6):915-21.
28. Jiménez De La Penã M, et al. Mapa cortical y subcortical del lenguaje. Correlación de la resonancia magnética funcional y tractografía en 3 T con la estimulación intraoperatoria cortical y subcortical en tumores cerebrales localizados en áreas elocuentes. *Radiología*. 2012. doi:10.1016/j.rx.2012.01.004.
29. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG: Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 217:331–345, 2000.
30. Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG: Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology* 177:401–405, 1990.
31. Ahn S, Lee SK: Diffusion tensor imaging: exploring the motor networks and clinical applications. *Korean J Radiol* 12:651– 661, 2011.
32. Ohue S, Kohno S, Inoue A, Yamashita D, Harada H, Kumon Y, et al: Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging-based tractography for surgery of gliomas near the pyramidal tract: a significant correlation between subcortical electrical stimulation and postoperative tractography. *Neurosurgery* 70:283–294, 2012.
33. Gerard IJ, Kersten-Oertel M, Petrecca K, Sirhan D, Hall JA, Collins DL. Brain shift in neuronavigation of brain tumors: A review. *Med Image Anal*. 2017 Jan;35:403-420. doi: 10.1016/j.media.2016.08.007. Epub 2016 Aug 24. Review. PubMed PMID: 27585837.
34. Abdullah KG, Lubelski D, Nucifora PG, Brem S. Use of diffusion tensor imaging in glioma resection. *Neurosurg Focus*. 2013 Apr;34(4):E1. doi: 10.3171/2013.1.FOCUS12412. Review. PubMed PMID: 23544405.
35. Essayed WI, Zhang F, Unadkat P, Cosgrove GR, Golby AJ, O'Donnell LJ. White matter tractography for neurosurgical planning: A topography-based review of the current state of the art. *Neuroimage Clin*. 2017 Jun 15;15:659-672. doi: 10.1016/j.nicl.2017.06.011. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28664037; PubMed Central PMCID: PMC5480983.
36. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*. 1978 Sep;49(3):333-43.
37. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):1011-8.
38. Ten Haken RK, Thornton AF Jr, Sandler HM, LaVigne ML, Quint DJ, Fraass BA, Kessler ML, McShan DL. A quantitative assessment of the addition of MRI to CT-based, 3-D treatment planning of brain tumors. *Radiother Oncol*. 1992 Oct;25(2):121-33.

39. Gross MW, Weber WA, Feldmann HJ, Bartenstein P, Schwaiger M, Molls M. The value of F-18-fluorodeoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Jul 15;41(5):989-95.
40. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD007415. DOI: 10.1002/14651858.CD007415.pub2.
41. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015 Oct;17 Suppl 4:iv1-iv62. doi: 10.1093/neuonc/nov189. Epub 2015 Oct 27. PubMed PMID: 26511214; PubMed Central PMCID: PMC4623240.
42. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery.* 1998; 42: 1044-1056.
43. Gonzalez-Darder JM, Gonzalez-Lopez P, Talamantes F, Quilis V, Cortés V, Garcia-March G, et al. Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography. *Neurosurg Focus.* 2010 Feb 28; E5.
44. Morita N, Wang S, Kadakia P, Chawla S, Poptani H, Melhem ER. Diffusion tensor imaging of the corticospinal tract in patients with brain neoplasms. *Magn Reson Med Sci.* 2011;10(4):239-43. PubMed PMID: 22214908.
45. Sollmann N, Wildschuetz N, Kelm A, Conway N, Moser T, Bulubas L, Kirschke JS, Meyer B, Krieg SM. Associations between clinical outcome and navigated transcranial magnetic stimulation characteristics in patients with motor-eloquent brain lesions: a combined navigated transcranial magnetic stimulation-diffusion tensor imaging fiber tracking approach. *J Neurosurg.* 2017 Mar 31:1-11. doi: 10.3171/2016.11.JNS162322. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28362239.
46. B.J. Barbosa, A. Dimostheni, M.J. Teixeira, M. Tatagiba, G. Lepski Insular gliomas and the role of intraoperative assistive technologies: results from a volumetry-based retrospective cohort *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 149 (2016), pp. 104-110.
47. Wu JS, Zhou LF, Tang WJ, Mao Y, Hu J, Song YY, Hong XN, Du GH. Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts. *Neurosurgery.* 2007 Nov;61(5):935-48; discussion 948-9. PubMed PMID: 18091270.
48. Ius T, Isola M, Budai R, Pauletto G, Tomasino B, Fadiga L, Skrap M. Low-grade glioma surgery in eloquent areas: volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. A single-institution experience in 190 patients: clinical article. *J Neurosurg.* 2012 Dec;117(6):1039-52. doi:10.3171/2012.8.JNS12393. Epub 2012 Oct 5. PubMed PMID: 23039150.
49. Javadi SA, Nabavi A, Giordano M, Faghihzadeh E, Samii A. Evaluation of Diffusion Tensor Imaging-Based Tractography of the Corticospinal Tract: A Correlative Study With Intraoperative Magnetic Resonance Imaging and Direct Electrical Subcortical Stimulation. *Neurosurgery.* 2017 Feb 1;80(2):287-299. doi: 10.1227/NEU.0000000000001347. PubMed PMID: 28175893.

50. G. D'Andrea, P. Familiari, A. Di Lauro, A. Angelini, G. Sessa Safe resection of gliomas of the dominant angular gyrus availing of preoperative FMRI and intraoperative DTI: preliminary series and surgical technique *World Neurosurg*, 87 (2016), pp. 627-639.
51. Calabrese, E., 2016. Diffusion tractography in deep brain stimulation surgery: a review. *Front. Neuroanat.* 10, 45.
52. Cavalcanti, D.D., Preul, M.C., Kalani, M.Y., Spetzler, R.F., 2016. Microsurgical anatomy of safe entry zones to the brainstem. *J. Neurosurg.* 124, 1359–1376.