

Impacto pronóstico de la utilización intensiva de tecnologías complementarias intraoperatorias en gliomas cerebrales. Revisión de la literatura y presentación de 1 caso.

Prognostic impact using intensive intraoperative complementary technologies in cerebral gliomas. Literature review and presentation of 1 case.

Francisco Jarufe Y.¹, Carlos Dolezal L.², Paola Guglielmi R.³, Rosario Rosales F.⁴

ABSTRACT

Introduction: The management of cerebral gliomas during the last four decades has undergone relevant changes in terms of its study and treatment. Among these changes is the development of imaging, neurophysiological and histopathological techniques. The present study attempts to estimate the impact that the use of these technologies has had on the prognosis of patients. **Material and Method:** Comprehensive review of the literature in digital and print media covering mostly publications and communications from the 1980s to the present. 1 case recently submitted to surgery by the authors in which several of these tools were used is exposed, presenting the analysis that was carried out in the surgical planning. **Results:** The literature shows consistent but discrete improvements in the prognosis associated with the use of intraoperative complementary technologies in cerebral gliomas, related to the help they would provide in the extension of tumor resection and functional preservation. **Conclusions:** The intensive use of the complementary technologies described seems advisable if surgical planning anticipates well-founded benefits in terms of morbidity and mortality for a particular patient. Caution should be exercised in anticipating and generalizing the global prognostic impact they may have, a benefit that is consistent in the literature but currently seems modest in general terms especially for high grade gliomas.

Key words: glioma, neuronavigation, neuromonitoring, vigil craniotomy, functional magnetic resonance.

Rev. Chil Neuro-Psiquiat 2023; 61 (1); 98-106

Recibido: 15-09-2021

Aceptado: 17-05-2022

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

¹ Neurocirujano Clínica Redsalud Vitacura, Hospital Militar de Santiago, Hospital del Trabajador de Santiago

² Neurólogo-Neurofisiólogo Clínica Redsalud Vitacura

³ Anestesióloga Clínica Redsalud Vitacura

⁴ Neuroradióloga Clínica Santa María**

INTRODUCCIÓN

Dentro de los tumores cerebrales intraparenquimatosos primarios, los gliomas representan el tipo más frecuente, a pesar de tener una incidencia relativamente baja (3-5/100.000 para gliomas de alto grado)^(1,2,3). En base de su histopatología, tradicionalmente se han categorizado los gliomas en 2 grandes grupos: gliomas de bajo y de alto grado, esto dependiendo de la clasificación histopatológica más ampliamente aceptada y utilizada que los clasifica en 4 grados y que relaciona los hallazgos anatomopatológicos e histológicos con el comportamiento clínico y el pronóstico: gliomas de grados histológicos 1 y 2 se consideran de bajo grado, quedando los de grados 3 y 4 calificados como de alto grado, siendo en general mejor el pronóstico a menor el grado (OMS, ver referencia de clasificación). Existen subclasificaciones de estos tumores en relación a sus células originarias donde los subtipos predominantes son astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas. Dentro de estos subgrupos existen variantes relativas a distintos aspectos relacionados con la histopatología, marcadores inmunológicos y características cromosómicas y genéticas. Si bien el pronóstico de los gliomas de alto grado tiene en general un comportamiento clínico y pronóstico en extremo ominoso, presentan una gran variabilidad interna como tipo diagnóstico, lo que ha motivado la inclusión de los pacientes en subgrupos en un intento de contar con aproximaciones pronósticas más ajustadas.^(4,5)

Desde la década de 1980 se puede reconocer la inclusión y desarrollo de una serie de herramientas ligadas a desarrollos tecnológicos de gran sofisticación, desde la etapa diagnóstica hasta la terapéutica para el manejo general de gliomas cerebrales. La refinación de las técnicas imagenológicas diagnósticas (resonancia magnética, espectrografía, resonancia magnética funcional, tractografía, magnetoencefalografía, entre otras), el avance de las técnicas quirúrgicas y sus asistencias tecnológicas, anestésicas y

electrofisiológicas (avances microquirúrgicos y de estereotaxia, neuronavegación, guía por ultrasonido, craneotomías vigiles, neuromonitorización multimodal intraoperatoria, microscopía cofocal y por fluorescencia, histopatología intra pabellón e in vivo, entre otras), así como el enorme progreso en radioterapia, quimioterapia y otros tratamientos sistémicos, en conjunto con el soporte general y paliativo, nos permiten contar hoy en día con un arsenal diagnóstico y terapéutico muy superior al que teníamos disponible hace solo 40 años.^(4,6-9)

Sin embargo, podemos afirmar, sin temor a equivocarnos, que la evidencia es categórica en mostrarnos una disrelación entre lo que podríamos intuitivamente esperar con todos estos avances y el impacto real que a la postre demuestran tener en el pronóstico de la generalidad de los pacientes: a pesar de la aplicación de todas las estrategias alineadas con el estado del arte, el pronóstico de los gliomas de alto grado sigue siendo pobre, con una media de supervivencia de alrededor de 14 meses, lo que representa una mejoría promedio en el pronóstico vital de 2 meses tras 4 décadas de innovación y progreso técnico^(1-3,10-14). Para los gliomas de bajo grado la situación es distinta en relación a su pronóstico, sin embargo, la controversia persiste en varios aspectos de su manejo, desde el impacto real que tiene el grado de resección en el pronóstico global al asociar la cirugía a radio y quimioterapia, hasta la agresividad y límites quirúrgicos recomendados para su resección en áreas elocuentes.^(10,12,13,15)

MATERIAL Y MÉTODO

Se presenta una revisión de la literatura relevante y 1 caso clínico tratado recientemente por los autores, el que se relaciona y sirve de eje para la revisión y las conclusiones.

Para la revisión bibliográfica se empleó una búsqueda exhaustiva a través de plataformas digitales (Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, MedlinePlus, Ovid,

Science Direct, Google Scholar) de las palabras clave asociadas a los tópicos de este artículo. Para publicaciones anteriores al año 2000 se recurrió mayormente a las fuentes bibliográficas directas, de acuerdo con las referencias de artículos de revisión, comunicaciones académicas, congresos y capítulos de libros.

En cuanto a nuestro caso clínico, se presenta un paciente de sexo masculino de 30 años de edad sin antecedentes mórbidos de ninguna especie, quien cuatro meses antes del diagnóstico imagenológico presentó múltiples episodios autolimitados de alteraciones del lenguaje, caracterizados por sus familiares como anomia y pérdida de fluidez, así como períodos de confusión de alrededor de 10 minutos de duración repetidos en cerca de 5 ocasiones solo durante 1 día de acuerdo la anamnesis dirigida y repetida por varios examinadores médicos.

Sin nuevos hallazgos en la historia, 2 semanas antes del diagnóstico, motivado principalmente por cervicalgia alta, se realizó estudio con scanner y resonancia magnética que revelaron la presencia de 2 lesiones cerebrales, una parieto-temporal y otra parietal izquierdas, concordantes con gliomas de bajo grado, siendo llamativa la observación de lesiones claramente independientes en términos espaciales a pesar de su cercanía anatómica (**Figuras 1 y 2**).

Esta condición de lesiones múltiples sin contacto anatómico reconocible fue observada en 3 resonancias magnéticas distintas a las que fue sometido el paciente la semana previa a la cirugía, realizadas en distintos centros radiológicos e informadas por distintos neuroradiólogos.

La evaluación clínica inicial del paciente no reveló ningún déficit neurológico. En particular, el lenguaje oral y escrito no presentaba alteraciones de comprensión ni expresión, tampoco se detectó discalculia o dispraxias. Dada la clínica y la ubicación de las lesiones se realizó resonancia magnética funcional para evaluación del lenguaje y área motora, y tractografía para localización

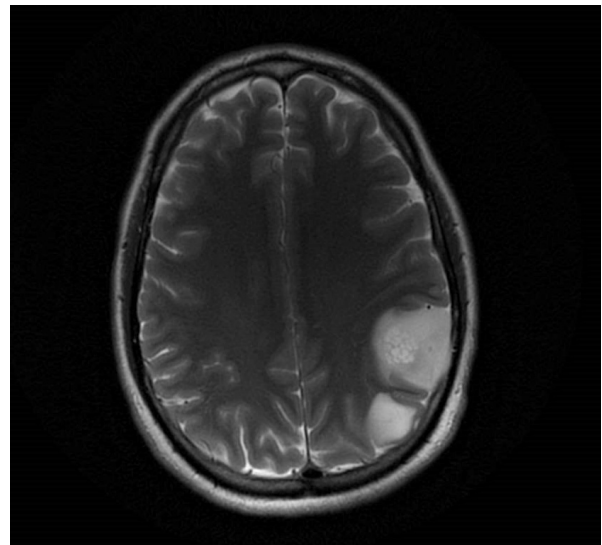


Figura 1. Resonancia Magnética pre-operatoria, secuencia axial en T2. En todas las secuencias y proyecciones se observaron 2 lesiones cercanas, pero separadas por completo.

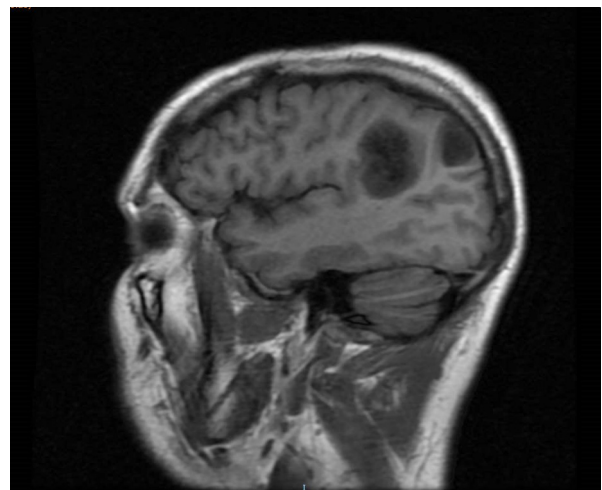


Figura 2. Resonancia magnética pre-operatoria, secuencia axial T1. En todas las resonancias magnéticas realizadas durante el estudio pre-operatorio se observaron 2 lesiones separadas. En todos los estudios la interpretación radiológica fue de gliomas de bajo grado.

del haz córtico-espinal. Estos estudios mostraron íntima relación anatómica del área de lenguaje comprensivo y del área motora de la mano derecha con los aspectos inferior y anterior del tumor de mayor tamaño, mientras que el tracto córtico-

espinal transcurría alrededor de 1 centímetro medial al aspecto más medial del tumor mayor (Figuras 3 y 4).

Consideraciones en la planificación quirúrgica

Existe consenso en que debe buscarse la resección lo más completa posible en gliomas de bajo y de alto grado, siempre que esto sea posible respetando áreas elocuentes. La literatura es consistente en mostrar que resecciones macroscópicamente completas en gliomas de bajo grado conlleva pronósticos estadísticamente superiores a los de resecciones subtotaletas, con series que indican sobrevividas de hasta 100% a 10 años^(1,3,5,6,16), junto con una reducción marcada en el progreso a grados histológicos mayores^(10,12,13). Para los gliomas de alto grado el objetivo central de la cirugía es igualmente conseguir una resección macroscópicamente completa, aunque naturalmente la mejoría pronóstica es en comparación modesta^(2,3,11,14,17). Con estos objetivos se evaluaron las asistencias tecnológicas intra operatorias para este caso:

Neuronavegación basada en resonancia magnética

Para nuestro paciente, tratándose de dos lesiones con áreas elocuentes (lenguaje y motora) estrechamente relacionadas con ellas de acuerdo a la resonancia magnética funcional y con clínica de presentación deficitaria concordante, se utilizó neuronavegación desde la planificación quirúrgica (Fiagon AG Medical Technologies, Alemania).

El uso de neuronavegación sin marco, en especial para lesiones en áreas funcionalmente significativas, en gliomas de bajo grado y en ubicaciones profundas, se ha ido convirtiendo en un standard.^(1,3,13)

En lesiones que comprometen la corteza, la navegación permite mayor precisión en la etapa de guía para la craneotomía. Tras esto existirá cada vez mayor distorsión en la medida que progresa la disección y resección tumoral, debido a los cambios de posición de las estructuras encefálicas versus la imagen pre-operatoria (drenaje de líquido céfalo raquídeo, manipulación y resección

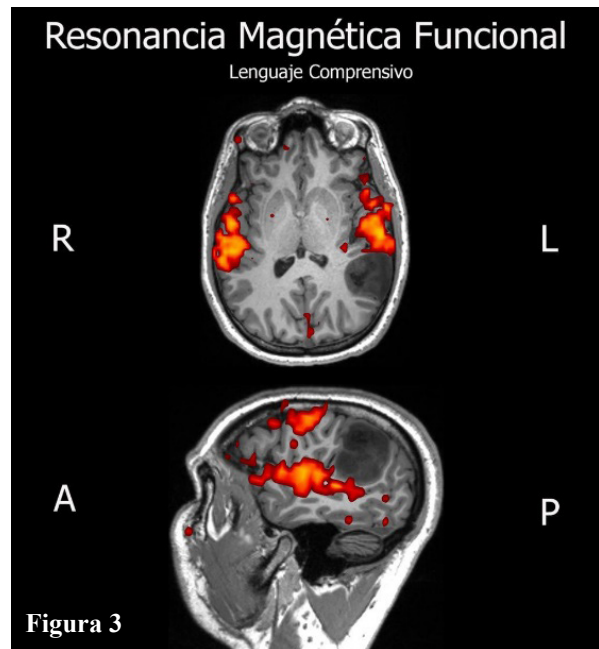


Figura 3

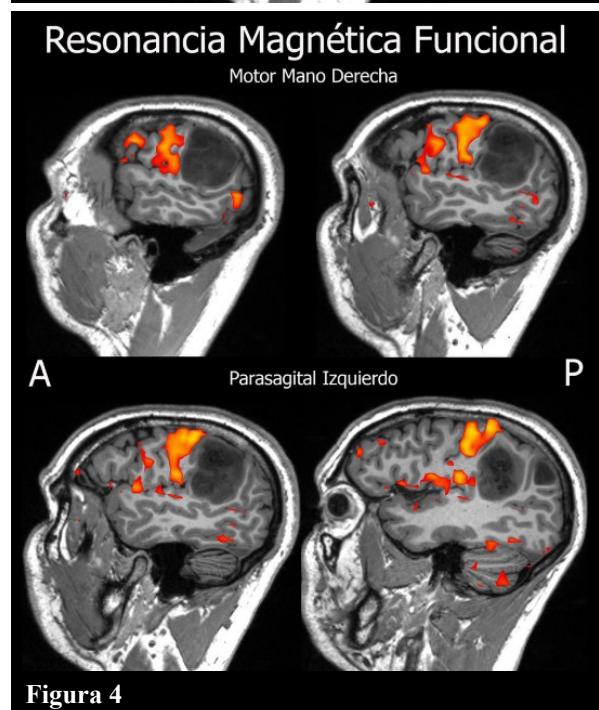


Figura 4

Figura 3 y 4. Resonancia magnética funcional: el estudio motor de mano derecha y de lenguaje comprensivo muestra la estrecha relación de las áreas activadas con la lesión de mayor tamaño (anterior).

tumoral). Por esto, contar con equipos de tomografía computada e idealmente con resonancia magnética dentro el pabellón, asociada a la navegación,

ofrece ventajas en el delineamiento en tiempo real de los objetivos quirúrgicos^(1,2,5-7). Navegación estereotáctica asociada a resonancia de campo alto permite además una guía anátomo-funcional en la cirugía de gliomas. Una serie de otras innovaciones asociadas a la navegación han sido propuestas y se están implementando, entre ellas uso de marcadores metabólicos/estructurales, visualización 3D y seguimiento de haces axonales.^(1,8)

En nuestro caso, la navegación se basó en la última resonancia preoperatoria realizada al paciente. Si bien la ubicación de la incisión y craneotomía definidas inicialmente por el cirujano basado en la anatomía topográfica y los referentes de las imágenes preoperatorias convencionales coincidieron con la ubicación indicada por el equipo de navegación, la utilización de esta tecnología se demostró útil para corroborar los límites corticales de ambas lesiones y orientar la profundidad de la resección proyectada cuidando el trayecto del haz córtico espinal izquierdo.

Craneotomía vigil

Teniendo en cuenta la relación de la lesión de mayor tamaño con área del lenguaje, tanto por la clínica de presentación como por la resonancia magnética funcional, se consideró imprescindible realizar pruebas funcionales de lenguaje bajo neuromonitorización y estimulación multimodal utilizando un protocolo de anestesia “dormido-vigil-dormido”.

Durante la fase vigil, y realizando una estimulación bipolar, se mapeó la corteza cerebral expuesta en detalle con estímulos de hasta los 8 miliamperes (Nim Eclipse, Medtronic EEUU, 32 canales). Conjuntamente con la estimulación, durante la fase de vigilia se realizaron pruebas amplias de emisión de lenguaje oral, de comprensión auditiva y visual, de memoria semántica y de cálculo. Solo con la estimulación final de 8 miliamperes en el área inferior de la craneotomía se obtuvo una caída en la fluidez del lenguaje durante la inversión de series numéricas, lo que coincidía con el límite inferior del aspecto más superficial del tumor y con lo indicado por la resonancia magnética funcional

preoperatoria. Terminadas las pruebas de lenguaje, el paciente fue nuevamente profundizado en anestesia general y re intubado.

En la medida que se profundizaba la resección de la lesión de mayor tamaño se fueron realizando pruebas de estimulación motora subcortical monopolar buscando conservar indemne el tracto córtico espinal. A pesar del shift cerebral esperado, producto de la resección tumoral progresiva, la navegación orientó muy ajustadamente en cuanto a la profundidad segura a la que se podía llegar tal como se comprobó en las imágenes postoperatorias (**Figura 5**).

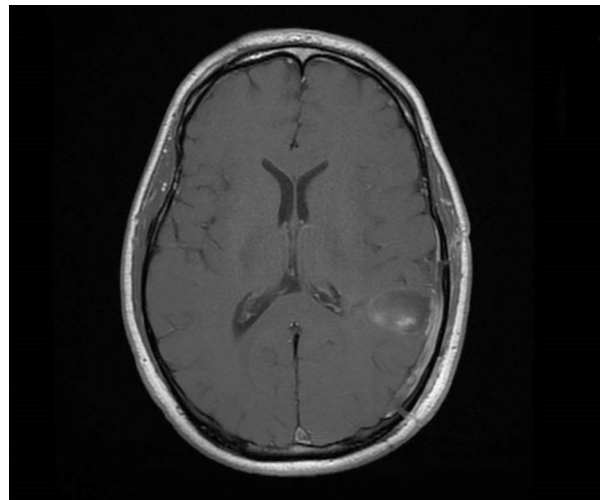


Figura 5. Resonancia magnética de control postoperatorio (3 meses), axial T1 contrastada: no se observan remanentes tumorales ni aparición de nuevas lesiones.

La estimulación motora no gatilló respuestas en ningún punto del lecho tumoral hasta terminada la resección. La monitorización de potenciales evocados somato-sensitivos y motores no mostró modificaciones respecto al basal una vez concluida la cirugía.

En este punto parece importante considerar que la resonancia funcional no es un predictor del todo confiable para la ubicación de áreas de lenguaje. Distintos estudios muestran sensibilidades que van desde el 59 y al 100%, con especificidades entre el 0 y el 97%.^(1-5,11)

En cuanto a la función motora, los estudios con mejor metodología y mayor cantidad de pacientes indican una especificidad y sensibilidad de alrededor del 80%, por lo que de manera general se puede concluir que la resonancia funcional es una guía que de ninguna manera puede reemplazar la monitorización, estimulación directa y mapeo clínico/eléctrico durante las cirugías cuando sean necesarios^(1,3,4). El mapeo funcional ha demostrado mejorar la precisión en cirugías de gliomas de alto y bajo grado, permitiendo por ende mayores resecciones preservando áreas elocuentes.^(10,12,13)

Localización y resección guiada por ultrasonido

La ecotomografía intraoperatoria es un recurso universalmente disponible en centros de salud de alta complejidad y que ha sido utilizada y validada durante décadas^(19,20,25). La navegación por sonografía permite identificar y diferenciar regiones tumorales sólidas, quísticas, edema y gliosis, siendo especialmente útil en lesiones heterogéneas y con componentes necróticos, quísticos o hemorrágicos, permitiendo además definir los corredores quirúrgicos más adecuados. Se encuentran reportes de hasta 95% resecciones completas en gliomas de alto grado.^(3,10,19,20)

La ecografía, en especial la intraoperatoria, es fuertemente operador dependiente y obliga a una significativa curva de aprendizaje, sobre todo para lesiones profundas. Dada la relativa homogeneidad estructural y ausencia de edema relevante en los gliomas de bajo grado, la ultrasonografía no parece tan útil como en el caso de gliomas de alto grado y, en general, el consenso es que la delimitación de este tipo de lesiones es más precisa con navegaciones basadas en resonancia magnética.^(1,3,13,19,20,21)

Muestreo histológico intraoperatorio

En manos y ojos expertos, las biopsias intraoperatorias ofrecen el mayor grado de seguridad en cuanto a la ubicación de la lesión tumoral^(2,3). Para lesiones de alto grado, la utilización de espectrometría y otras técnicas moleculares puede ayudar a precisar el grado tumoral y sus límites espaciales.^(4,5,22-24)

Métodos de visualización aumentada bajo el microscopio quirúrgico

La microscopía binocular con luz blanca puede ser considerada un estándar en el manejo de tumores cerebrales intraparenquimatosos desde hace décadas. La introducción más reciente de métodos de visualización microscópica aumentada ha contribuido a una mejor confirmación y delimitación de las lesiones. Entre estas técnicas se encuentra la utilización de ácido 5-aminolevulínico bajo luz azul, la microscopía cofocal para obtener imágenes histológicas *in vivo*, la microespectrofluorometría, la diferenciación de las longitudes de onda de tejido normal versus tumoral basados en sus metabolismos en tiempos real, empleo de nanopartículas, entre muchas técnicas y estrategias en desarrollo, todas las que pueden ser de utilidad especialmente en la delimitación de tumores de alto grado.^(24,25)

RESULTADOS

La literatura muestra que todos los métodos tecnológicos complementarios descritos representan una contribución para la identificación y delimitación tumoral: la navegación basada en imágenes nos permite planificar biopsias, corredores quirúrgicos y lograr resecciones más amplias; el muestreo intraoperatorio permite confirmar el diagnóstico tumoral y acercarnos a su origen y grado; la monitorización electrofisiológica ayuda a identificar y respetar áreas elocuentes ayudando al mismo tiempo a ampliar las resecciones seguras, y, las técnicas de microscopía con visualización aumentada ayuda a identificar remanentes tumorales y áreas de infiltración en tumores más agresivos.

Basados en la mejor evidencia disponible y en la situación específica, para el caso clínico presentado se logró una resección macroscópicamente completa de las dos lesiones con la utilización de neuronavegación (basada en resonancia magnética pre operatoria) junto a monitorización electrofisiológica y clínica durante una craneotomía vigil (**Figura 5**).

La circunvolución de aspecto normal visible en las resonancias pre operatorias, ubicada entre los dos tumores, se identificó con certeza en el intraoperatorio bajo visión directa corroborada por la navegación, siendo reseada tras demostrarse ausencia de expresión funcional y considerarse como borde de escaso grosor entre ambas lesiones.

En el post operatorio el paciente cursó con disfasia (anomia), agrafia y alexia que revirtieron progresivamente hasta observarse ausencia de déficit de lenguaje en todos sus aspectos pasadas 3 semanas desde la cirugía, no presentando alteraciones motoras, sensitivas o de praxias en ningún momento de la evolución.

El estudio histopatológico diferido e inmunohistoquímico indicó para ambas lesiones el diagnóstico de glioma de alto grado (astrocitoma anaplásico IDH-1 mutado, grado III de la OMS).

DISCUSIÓN

Sabemos que los gliomas son tumores difusos cuyas células se encuentran dispersas en el parénquima encefálico ya al momento del diagnóstico^(1,4,25). A pesar de esto, la evidencia acumulada es consistente en indicar que resecciones macroscópicas mayores impactan positivamente en la sobrevida libre de enfermedad, en la tasa de progresión y transformación a lesiones más agresivas, y en la sobrevida total para todos los subtipos de gliomas^(1-3,15,25). Se puede discutir que el aporte de resecciones amplias en gliomas de alto grado sigue siendo modesto, sin embargo, no hay dudas de que representa una mejoría real y consistente en el manejo general de estos casos y que es lo mejor que se puede ofrecer a los pacientes hoy en día en la etapa previa a la radio y quimioterapia.

Resulta muy importante realizar un análisis caso a caso, ser críticos y buscar activamente un uso racional de las tecnologías complementarias basados principalmente en el impacto proyectado de su utilización para cada paciente en específico. Por ejemplo, en el caso presentado se estimaron útiles la neuronavegación, neuromonitorización

multimodal y craneotomía vigil. En otros casos, el uso de ultrasonografía, fluorescencia o muestreo intraoperatorio podría resultar de gran utilidad para la identificación y resección de las lesiones.

Creemos que el concepto fundamental que se desprende de lo expuesto es que no pueden asumirse estándares o reglas generales para el empleo de estas asistencias tecnológicas, y que se debe ser siempre lo más riguroso posible en su uso teniendo en cuenta las características de cada paciente, de cada tumor, y de la proyección del impacto real en el pronóstico funcional y en la sobrevida. En algunos casos ninguna de estas tecnologías ha demostrado aportar algo significativo para la evolución de los pacientes (por ejemplo, en recidivas de tumores de alto grado y en pacientes severamente secuestrados, entre otros)^(1-3,25), mientras que algunos escenarios ameritarán el uso intensivo de gran parte de ellas para lograr la mayor amplitud en la resección tumoral conservando la indemnidad neurológica.

RESUMEN

Introducción: El manejo de los gliomas cerebrales durante las últimas cuatro décadas ha sufrido cambios relevantes en su estudio y tratamiento. Dentro de estos cambios se encuentra el desarrollo de técnicas imagenológicas, neurofisiológicas e histopatológicas. El presente trabajo intenta estimar el impacto que la utilización de dichas tecnologías ha tenido sobre el pronóstico de los pacientes.

Material y método: Revisión exhaustiva de la literatura en medios digitales e impresos abarcando mayormente publicaciones y comunicaciones desde la década de 1980 hasta el presente. Se expone 1 caso sometido recientemente a cirugía por los autores en el que se utilizaron varias de estas herramientas, presentando el análisis que se llevó a cabo en la planificación quirúrgica. **Resultados:** La literatura muestra mejoras consistentes pero discretas en el pronóstico asociado al uso de tecnologías complementarias intraoperatorias en gliomas cerebrales, relacionadas a la ayuda que prestarían en la extensión de la resección tumoral y en la preservación funcional. **Conclusiones:** La utilización intensiva de las tecnologías complementarias descritas parece recomendable si la planificación quirúrgica anticipa beneficios fundados en cuanto a morbi-mortalidad para un paciente en particular. Se debe ser cauto en anticipar y generalizar el impacto pronóstico global que puedan tener, beneficio que es consistente en la literatura pero que en estos momentos parece modesto en términos generales en especial para gliomas de alto grado.

Palabras clave: glioma, neuronavegación, neuromonitorización, craneotomía vigil, resonancia magnética funcional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Verburg N, de Witt P. State of the art imaging for glioma surgery. *Neurosurg Rev* 2020. URL: <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01337-9>
2. Gil-Robles S, Duffau H. Surgical management of World Health Organization Grade II gliomas in eloquent áreas: the necessity of preserving a margin around functional structures. *Neurosurg focus* 2010; 2: E8
3. Ganau L, Paris M, Ligarotti G, Ganau M. Management of gliomas: overview of the latest technological advancements and related behavioral drawbacks. *Behavioral neurology* 2015. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/862634>
4. Claus E, Horlacher A, Hsu L, Schwartz R, Dello-Iacono D, Talos F, et al. Survival rates in patients with low grade gliomas after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 2005; 103: 1227-1233
5. Yano H, Nakayama N, OHe N, Miwa K, Shinoda J, Iwama T. Pathological analysis of the surgical margins of resected glioblastomas excised using photodynamic visualization with both 5-aminolevulinic acid and fluorescein sodium. *J Neuro-oncol* 2017; 133: 389-397
6. Smith J, Lamborn K, Chang F, Prados M, Cha S, Tihan T, et al: Role of extent of resection in the long outcome of low-grade hemispheric gliomas. *American society of clinical oncology* 2007; 26: 1338-1345
7. Schiffbauer H, Ferrari P, Rowley H, Beger M, Roberts T. Functional activity within brain tumors: a magnetic source imaging study. *Neurosurgery* 2001; 49: 1313-1320
8. Sollman N, Wildschuetz N, Kelm A, Conway N, Moser T, Bulubas L, et al. Associations between clinical outcome and navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosurg* 2018; 128: 800-810
9. Pirotte B, Levivier M, Goldman S, Massager N, Wikler D, Lefranc F, etc al. Integrated positron emission tomography-guided volumetric resection of supratentorial high-grade gliomas: a survival

- analysis in 66 consecutive procedures. *J Neurosurg* 2009; 64: 471-481
10. Sanai N, Chang S, Berger M. Low grade gliomas in adults: a review. *Journal of neurosurgery* 2011; 115: 948-965
 11. Jakola A, Gulati S, Weber C, Usgard G, Solheim O. Postoperative deterioration in health related quality of life as predictor of survival in patients with glioblastoma: a prospective study. *PLoS ONE* 2011, vol 6, N 12.
 12. Nitta M, Muragaki Y, Murayama T. Proposed therapeutic strategy for adult low-grade base don aggressive tumor resection. *Neurosurgical focus* 2015; 38: E7
 13. Soffietti R, Baumert B, Bello L. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *European journal of neurology* 2010; 9: 1124-1133
 14. Pompili A, Telera S, Villani V, Pace, A. Home palliative care and end of life issues in glioblastoma multiforme: results and comments from a homogeneous cohort of patients. *Neurosurgical focus* 2014; 37: E5
 15. Duffau H. Long term outcomes after supratentorial resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. *Achta Neurochir* 2016; 158: 51-58
 16. Pallud J, Varlet P, Page P, Dezamis E, Dumas-Duport C, Rox FX et al. Diffuse low-grade oligodendrogliomas extend beyond MRI-defined abnormalities. *Neurology* 2010; 74: 1724-1731
 17. Senft C, Bink A, Franz K, vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology* 2011; 12: 997-1003
 18. Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Taillander L, et al. *Journal of Neurosurgery* 2003; 98: 764-778
 19. Coburger J, Konig R, Scheuerle A, Engelke J, Hlavac M, Thal R et al. Navigated high frequency ultrasound: description of technique and clinical comparision with conventional intracranial ultrasound. *World Neurosurgery* 2014; 82: 366-375
 20. Prada F, Vitale V, Del Bene M, Boffano C, Scofienza L, Pinzi V, et al. Contrast enhanced MR imaging versus contrast enhanced US: a comparision in glioblastoma surgery by using intraoperative fusión imaging. *Radiology* 2017; 285: 242-249
 21. Stummer W, Pichmeier U, Meinel T. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 392-401
 22. Shaw E, Berkey B, Coos S. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial ñow-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *Journal of Neurosurgery* 2008; 109: 835-841
 23. Chang E, Clark A, Jensen R- Multiinstitutional validation of the University of California at San Francisco low grade glioma prognostc scoring system: clinical article. *Journal of neurosurgery* 2009; 111: 203-210
 24. Klasner B, Buchmann N, Gempt J, Ringel F, Lapa C, Krause B. Early FET-PET in liomas after surgical resection: comparision with MRI and histopathology. *PLoS One* 10:e0141153.
 25. Berger M. Glioma surgery: a century of challenge. *Clinical neurosurgery* 2011; 58:2

Correspondencia a:

Francisco Jarufe Yoma
 Camino del Abad 10645, Lo Barnechea, Santiago de Chile
 Teléfono: +56991784390
 jarufeyoma@gmail.com