



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

# Utilidad del Abordaje Funcional Individualizado en el Tratamiento Quirúrgico de Lesiones Expansivas Cerebrales de Origen Extrínseco Localizadas en Áreas Elocuentes

Jose Luis Sanmillan Blasco

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

TESIS DOCTORAL

# **Utilidad del abordaje funcional individualizado en el tratamiento quirúrgico de lesiones expansivas cerebrales de origen extrínseco localizadas en áreas elocuentes**

Jose Luis Sanmillan Blasco





BARCELONA 2019

El diseño de portada y contraportada ha sido realizado  
a partir de modificaciones de imágenes creadas por  
*Clockwise* de *Noun Project* y obtenidas de  
thenounproject.com bajo licencia de Creative  
Commons.





TESIS DOCTORAL

**Utilidad del Abordaje Funcional Individualizado  
en el Tratamiento Quirúrgico de Lesiones  
Expansivas Cerebrales de Origen Extrínseco  
Localizadas en Áreas Elocuentes**

Tesis presentada por:

**Jose Luis Sanmillan Blasco**

para optar al grado de Doctor por la Universidad de Barcelona

Director de Tesis: **Andreu Gabarrós i Canals**



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA



## **Agradecimientos**

Esta tesis es la culminación de un trabajo que se inicia en mi etapa de residente. Durante esa etapa, tuve la oportunidad de colaborar activamente en cirugías en áreas elocuentes para las que se empleaban técnicas de mapeo cerebral intraoperatorio. Esto me permitió comprobar por mi mismo que era posible realizar cirugías sobre áreas cerebrales que clásicamente se consideraban “intocables” y por el contrario el paciente no presentaba alteraciones significativas tras el procedimiento. La fascinación que este hecho me causa junto con una creciente inquietud por la investigación científica motivaron el inicio del presente proyecto. La realización de este trabajo comienza como una simple idea que poco a poco y con mucho esfuerzo va concretándose y tomando forma hasta convertirse en una realidad. Dicho proceso ha sido un camino lleno de obstáculos, que no habría podido superar sin la ayuda de mucha gente a la que debo mi agradecimiento.

A Andreu Gabarrós por dirigirme en este proyecto, por sus valiosos consejos y por tener siempre tiempo para escucharme. Pero sobretodo por la acogida recibida desde mi llegada a Barcelona, y por la confianza que siempre ha depositado en mí.

A los que fueron mis compañeros durante el periodo de residencia, Alejandro Fernández Coello, Carlos Alarcón, Dennis Céspedes, Ruth Lau y Aleix Rosselló. Por la generosidad de compartir el aprendizaje.

A mis actuales compañeros no mencionados previamente, adjuntos del servicio de Neurocirugía del Hospital Universitari de Bellvitge: Luis Lopez Obarrio, Alberto Aparicio, Alexei Marnov, Gerard Plans, Alberto Torres, Oscar Godino y Pau Lopez Ojeda. Por contagiarme las ganas de querer hacer bien las cosas y las ganas de aprender, por enseñarme los valores necesarios para tratar de forma correcta y digna a los pacientes y por darme las claves para progresar quirúrgicamente día a día.

A los actuales residentes de Neurocirugía del Hospital Universitari de Bellvitge: Alex de Vilalta, Ivan Zabaleta, Alberto Pérez, Gemma Blanch y Pere Cifre. Por la importante tarea asistencial que desempeñan, por su interés en la neurocirugía y por sus ganas de aprender.

A Isabel Fernández Conejero, neurofisióloga del Hospital Universitari de Bellvitge. Por su excelente labor asistencial, imprescindible para este trabajo, pero también por su contribución fundamental a hacer realidad este proyecto con su paciencia y su incansable labor docente y científica.

Al equipo de Neuroanestesia del Hospital Universitari de Bellvitge: Lucia García Huete, Laura Contreras, Carlos Bartolomé, Gemma Elguezabal, Irene Bermell, Maria Valcarcel, Laura Pariente, Eva Vázquez, Ana Vázquez, Anderson Vergara. Por su profesionalidad y por su paciencia y colaboración en el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas.

A Noemí Vidal, patóloga del Hospital Universitari de Bellvitge, por la colaboración y asesoramiento en el campo de la histopatología siempre que la he necesitado.

A todo el equipo de enfermeras, auxiliares, celadores y personal de limpieza tanto de la planta 9 como de quirófanos de la tercera planta. Por su valiosa y necesaria contribución al tratamiento de los pacientes.

A los pacientes, por ser al mismo tiempo el punto de partida y la finalidad de toda investigación biomédica, por su colaboración, por su entrega desinteresada y por la confianza puesta en nosotros. Sin su confianza nada de lo realizado en este trabajo sería posible.

A mi madre, Susana Blasco, por su fuerza, su paciencia y su valor. Por ser ejemplo de constancia y superación.

A mi padre, Jose Luis Sanmillan Chabrera. Por todo lo que me enseñó, los consejos que me dió y los valores que me transmitió.

A mi hermano, Marc Sanmillan. Por la ilusión y el empeño que pone en todos sus proyectos. Por descubrirme otras perspectivas de las cosas, y por el esfuerzo ejemplar que realiza para labrarse un futuro.

A Meri, por acompañarme en el camino y hacerlo mas fácil. Por tener paciencia para aguantarme, y por ser el contrapeso que proporciona el equilibrio.

Finalmente a todos los maestros, maestras, profesores, profesoras y todos aquellos que han contribuido en mi formación, gracias.



# ÍNDICE

---



<b>ABREVIATURAS</b> .....	15
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	17
Historia de la cirugía en área elocuente: De la frenología a la cirugía personalizada .....	18
Evaluación preoperatoria y planificación quirúrgica para cirugía en áreas elocuentes .....	28
<i>Evaluación Neuropsicológica</i> .....	30
<i>Resonancia Magnética Nuclear Funcional</i> .....	32
<i>Tensor de Difusión y Tractografía</i> .....	37
Protocolo de abordaje funcional individualizado para cirugías supratentoriales en áreas elocuentes .....	41
<i>Estudio Preoperatorio</i> .....	42
<i>Consideraciones quirúrgicas generales</i> .....	43
<i>Cirugía con paciente anestesiado</i> .....	44
<i>Cirugía con paciente despierto</i> .....	47
Estimulación eléctrica cerebral intraoperatoria para el tratamiento quirúrgico de lesiones expansivas intrínsecas. Evidencias .....	51
Lesiones cerebrales de origen extrínseco .....	55
<i>Metástasis Cerebrales</i> .....	57
<i>Cavernomas</i> .....	62

Estimulación eléctrica cerebral intraoperatoria para el tratamiento quirúrgico de lesiones expansivas extrínsecas. ....	67
<b>HIPÓTESIS</b> .....	71
<b>OBJETIVOS</b> .....	73
<b>RESULTADOS</b> .....	75
Artículo 1 .....	77
<i>Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region.</i>	77
Artículo 2 .....	91
<i>Treatment of cavernous malformations in supratentorial eloquent areas: experience after 10 years of patient-tailored surgical protocol.</i> .....	91
<b>DISCUSIÓN</b> .....	107
<b>CONCLUSIONES</b> .....	119
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	121



# **ABREVIATURAS**

AMS:	Área Motora Suplementaria
DTI:	<i>Diffusion Tensor Imaging</i> (Imagen de Tensor de Difusión en sus siglas en inglés)
EECI :	Estimulación Eléctrica Cerebral Intraoperatoria
ECD	Estimulación Cortical Directa
EET:	Estimulación Eléctrica Transcraneal
MC:	Metástasis Cerebral
PEM:	Potencial Evocado Motor
PESS:	Potencial Evocado Somato-Sensorial
RMN:	Resonancia Magnética Nuclear
RMNf:	Resonancia Magnética Nuclear funcional

# **INTRODUCCIÓN**

## Historia de la cirugía en área elocuente: De la frenología a la cirugía personalizada

El estudio de las funciones cerebrales y su organización dentro del cerebro ha suscitado siempre un gran interés aún el gran reto que ha supuesto para los investigadores a lo largo de la historia. El creciente conocimiento de la organización de la función cerebral no es posible sin la disponibilidad de técnicas complejas y del desarrollo técnico que éstas requieren. Mientras que el conocimiento anatómico detallado de otros órganos se ha obtenido históricamente a partir de disecciones cadavéricas, el estudio detallado de la función cerebral requiere necesariamente dos condiciones imprescindibles: el sujeto a estudio ha de estar vivo y el cerebro a estudio debe mantenerse con un correcto funcionamiento. Estos requerimientos han hecho que, durante un largo periodo de la historia, debido a motivos técnicos, éticos, políticos y religiosos, el funcionamiento cerebral se haya matenido como una incógnita.

Como un intento de explicar la posible localización de la función cerebral y la organización de la mente, a finales del siglo XVIII surge la frenología, desarrollada por el alemán Franz Joseph Gall. Según las hipótesis de Gall, basadas en la observación del comportamiento, las habilidades y las cualidades de personas de su alrededor, la mente se compone de la interacción de un conjunto limitado de *aptitudes*, residiendo cada una de esas *aptitudes* en un *órgano* cortical del cerebro o cerebelo <sup>1,2</sup>. Gall identificó 27 de estas *aptitudes* siendo algunos ejemplos de ellas

, “Instinto de generación y reproducción”, “Firmeza, constancia, perseverancia y obstinación”, “Constructividad”, “Sentido de las relaciones del espacio”, “Discriminación de la relación entre colores” o “Percepción de relación de tonos, talento musical”<sup>2,3</sup>. Gall argumentaba que el desarrollo de estas *aptitudes* y por tanto del órgano cortical donde asientan, provoca unas protusiones en el cráneo. Según sus teorías, mediante la simple observación y medición de las características externas cráneo, localizando el desarrollo de las mencionadas protusiones craneales, sería posible predecir y determinar las capacidades mentales y las habilidades de cada individuo<sup>2,4</sup>. Cabe destacar, como ejemplo de uso relevante en la historia, que la frenología junto con otras medidas antropométricas son la base sobre la que asienta la diferenciación y segregación racial realizada entre los miembros de las poblaciones Hutu y Tutsi por los colonos belgas en Ruanda en el siglo XX. Dicha segregación y la discriminación en la que desembocó, provocaron un conflicto racial que culminó en un genocidio acontecido en 1994<sup>5</sup>. Aunque la frenología fué inicialmente muy aceptada por eruditos de la época en campos como la psiquiatría o la neurología, con el paso de los años, creció el escepticismo sobre estas teorías. Debido a la arbitrariedad y dudosa veracidad de los métodos utilizados por la frenología, la facilidad con la que permite estigmatizar y discriminar entre individuos y a los dudosos usos en los que se ha aplicado durante la historia<sup>6,7</sup>, la frenología constituye uno de los episodios mas controvertidos de la historia de la neurociencia<sup>8</sup>.

No fue hasta la segunda mitad del siglo XIX cuando aparecieron los primeros trabajos con base científica sobre localización y organización de la función cerebral. Estos estudios fueron de características observacionales, aunque algunos de ellos eran corroborados posteriormente con hallazgos en autopsias. En 1861 Paul Pierre Broca describió el famoso caso del paciente apodado “Tan Tan”, que presentaba una alteración del habla severa siendo capaz únicamente de pronunciar ese monosílabo, sin presentar parálisis de los órganos de la articulación ni alteración de la consciencia o del intelecto, según las descripciones del propio Broca. Tras la muerte del paciente, Broca realizó la autopsia del mismo describiendo una lesión en la tercera circunvolución frontal del hemisferio izquierdo, relacionando esta área con la capacidad de emitir lenguaje oral<sup>9,10</sup>. En los años siguientes Broca describiría una decena de casos con similares hallazgos, confirmando su descubrimiento. Con el paso de los años esta región cerebral se la denominaría “área de Broca” y la alteración funcional del lenguaje derivado de su lesión “afasia de Broca”, ambas en honor a su descubridor.



Aunque, por motivos obvios, la función cerebral en animales no es totalmente extrapolable a la función cerebral en humanos, los primeros estudios experimentales sobre organización y función cerebral se llevaron a cabo en animales durante la segunda mitad del siglo XIX. En 1870 Gustav Fritsch y Edvard Hitzig realizaron un experimento en el que demostraron que la estimulación eléctrica del córtex cerebral del perro producía movimiento en el animal <sup>11</sup>. Este experimento supuso un hecho clave en el desarrollo de la neurociencia. Además de apoyar las observaciones previas sobre localización de funciones cerebrales en diferentes áreas del cerebro y de una distribución topográfica de las mismas, también demostraban un fenómeno de enorme relevancia, la excitabilidad eléctrica del córtex cerebral.

Posteriormente, en 1874 Robert Bartholow, conocedor de los resultados de los estudios previos en animales, realizó por primera vez una estimulación eléctrica de un cerebro humano en una paciente despierta, aunque con resultados poco satisfactorios. La estimulación se llevó a cabo en Cincinnati, Ohio, tras la resección de un absceso en el córtex cerebral en una paciente a la que una úlcera craneal crónica, había provocado la exposición del córtex. La estimulación farádica bipolar realizada a dicha paciente resultó en una contracción del brazo y la pierna contralateral, una desviación de la cabeza al lado contralateral y seguidamente convulsiones tónico-clónicas, las cuales no se pudieron controlar, falleciendo la paciente a los tres días del procedimiento <sup>12</sup>. Pese a este desafortunado y fatal resultado y las severas críticas que recibió Bartholow, durante las últimas décadas del siglo XIX y estando plenamente demostrada la excitabilidad eléctrica del córtex cerebral, se continuaron realizando numerosos estudios con la intención de localizar la función motora y sensitiva en el córtex cerebral. Aunque la mayoría de éstos estudios fueron en animales, también se realizaron estudios clínicos en pacientes con diferentes patologías cerebrales. En estos pacientes, se realizaban los primeros estímulos eléctricos al córtex cerebral, durante la cirugía y estando anestesiados, observándose las respuestas motoras que producían las estimulaciones <sup>12,13</sup>.

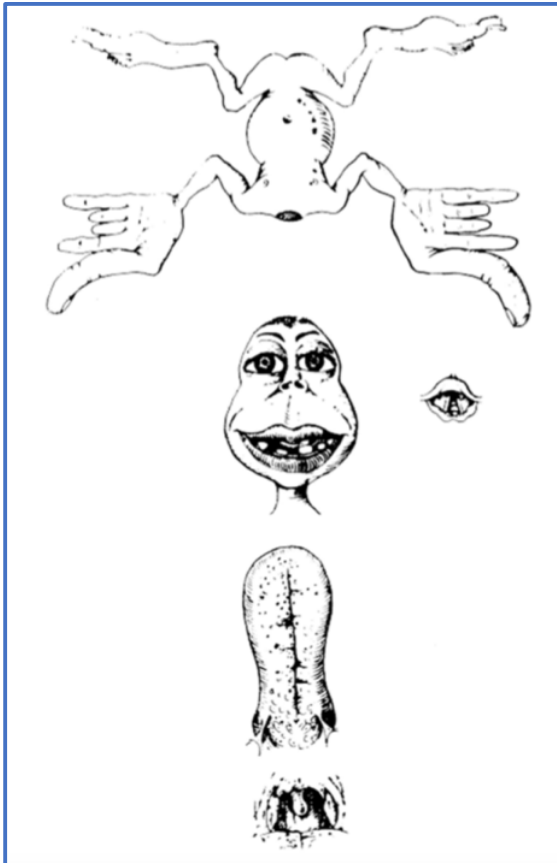
El conocimiento aportado por los mencionados trabajos permitió localizar la función motora alrededor del surco central, no obstante, durante los inicios del siglo XX coexistían dos teorías al respecto de la organización de la función motora. La principal teoría aceptada, defendida entre otros por Victor Horsley o David Ferrier, postulaba que la función motora estaba organizada en una amplia “estructura sensitivo-motora” con ambas funciones superpuestas, centrada en el surco central extendiéndose en los giros pre-central y post-central <sup>14</sup>. Por otro lado, A.S.F Grünbaum y Charles H Sherrington, fruto de sus estudios de estimulación farádica

monopolar (en contraposición a la estimulación bipolar realizada por sus predecesores) en cerebros de orangutanes, gorilas y chimpancés, argumentaban que el límite posterior del área motora lo constituía el surco central <sup>12</sup>. Según sus hallazgos, “[...] el área motora no se extiende en ningún punto posterior al surco central. Se pueden provocar ocasionalmente reacciones débiles, bajo ciertas circunstancias tras la estimulación farádica intensa en puntos posteriores al surco central, [...] pero éstas difieren de las reacciones del área motora”<sup>15</sup>.

En 1901 un joven neurocirujano, Harvey Cushing, tras haber finalizado su periodo de residencia en el hospital Johns Hopkins de Baltimore bajo la tutela de William S. Halsted, realizó una estancia en Liverpool en el laboratorio en el que trabajaba Charles Sherrington. Durante esta estancia observó y ayudó en los experimentos de Sherrington. Dado su creciente interés en la función y la estimulación cerebral, a su regreso al Hospital Johns Hopkins inició sus estudios en estimulación cortical en humanos <sup>16</sup>. En el período comprendido entre 1902 a 1912 intervino alrededor de 50 casos registrados realizando un mapeo eléctrico cerebral intraoperatorio, fundamentalmente en pacientes intervenidos por epilepsia <sup>17</sup>. Las estimulaciones cerebrales las realizó, al igual que sus predecesores, con el paciente anestesiado, pero utilizando el método de estimulación que aprendió en el laboratorio junto con Charles Sherrington, la estimulación monopolar farádica. Con éste método Harvey Cushing describió el área motora como “una fina banda de tejido anterior al surco central”, corroborando la hipótesis de Sherrington. Además estudió también la estimulación eléctrica de la sustancia blanca subcortical, observando que esta estimulación provocaba los mismos movimientos en los pacientes anestesiados que los producidos por la estimulación del córtex motor localizado inmediatamente por encima <sup>17</sup>. Pero los descubrimientos de Cushing no finalizaron ahí, interesado también por el estudio de la función sensitiva, y consciente de los problemas metodológicos que presentaban los estudios de Sherrington en cuanto al estudio de la función sensitiva en animales, en 1908 realizó dos procedimientos quirúrgicos con el paciente despierto en los que estimuló el giro pre-central y post-central, provocando estímulos motores y sensitivos <sup>16</sup>. En ambos casos se trató de pacientes con crisis epilépticas, originadas en la extremidad superior derecha. Cushing realizó el procedimiento en dos tiempos. En un primer tiempo realizó una craneotomía, bajo anestesia general con morfina y cloroformo, reponiendo posteriormente el hueso. En un segundo tiempo, 20 días después en el primer caso y 6 días después en el segundo, elevó el hueso de la craneotomía bajo anestesia general, interrumpiendo la anestesia inhalada inmediatamente después de elevar el hueso y por tanto pudiendo realizarse la estimulación con el paciente consciente. El mismo autor refirió que para provocar

movimientos con la estimulación del córtex motor en el paciente totalmente consciente, únicamente fue necesaria la aplicación de la mitad de la intensidad fárdica utilizada para provocar dichos movimientos en pacientes anestesiados<sup>16</sup>. Harvey Cushing publicó los hallazgos realizados en estos dos pacientes siendo el primer estudio publicado en el cual se realiza una estimulación eléctrica cerebral en un humano despierto que es capaz de relatar la representación sensitiva de las áreas estimuladas <sup>18</sup>.

Durante los años posteriores Wilder Penfield, tras haberse formado de primera mano con personalidades como William S. Halsted, Harvey Cushing, Walter Dandy, Pio del Rio Hortega, Santiago Ramón y Cajal, Otfriid Foerster, Oscar Hirsch y René Leriche entre otros, ya trabajando en el Montreal Neurological Institute, desarrolló un gran interés por el tratamiento quirúrgico de la epilepsia, así como en la organización funcional del cerebro <sup>19-22</sup>. La mejora de las técnicas anestésicas acontecida durante la primera mitad del siglo XX posibilitó la realización de cada vez mas procedimientos con anestesia local de forma segura. Esto permitió a Penfield realizar las intervenciones quirúrgicas centradas en el tratamiento de la epilepsia focal, con el paciente totalmente despierto, lo que abría un gran abanico de posibilidades. Las opciones disponibles ya no limitaban el estudio a la función motora, también se podía estudiar otras funciones cerebrales, como la función sensitiva, el lenguaje, la memoria o el dolor. El trabajo de Penfield se basaba en la realización de craneotomias amplias bajo anestesia local del paciente y posteriormente la localización el foco lesional causante de las crisis epilépticas. Seguidamente y utilizando una estimulación eléctrica descrita como bipolar a 55-65 Hercios (Hz) y una intensidad de 1 a 3 Voltios (V) y una duración de 1 a 4 segundos, localizaba de forma sistemática las áreas funcionales alrededor de la lesión que debían ser respetadas durante la resección del área cerebral lesionada. Para obtener conclusiones precisas sobre la funcionalidad de las zonas estimuladas, Penfield destacaba la importancia de la comunicación con el paciente durante las estimulaciones eléctricas y insistía en la empatía que debía existir entre el cirujano y el paciente, punto todavía fundamental a día de hoy <sup>23,24</sup>. La meticulosidad en la recogida y registro de datos durante los mapeos cerebrales realizados durante las intervenciones resultaron en 1937 en la publicación junto con Edwin Boldrey en la revista *Brain* de uno de los trabajos más importantes de su carrera y por el que pasaría a la historia <sup>25</sup>. En ese trabajo Penfield y Boldrey describen la representación de las diferentes partes del cuerpo humano existente en el córtex cerebral del área motora y del área sensitiva. El conocimiento de la somatotopía del área motora y sensitiva no era un aspecto novedoso en la época, pero si lo era la representación gráfica que hicieron del mismo. Esta representación y el



Homunculo de Penfield original realizado por la artista Hortense Pauline Cantlie y incluido en el artículo original de W. Penfield y E. Boldrey en 1937. Fuente: Ladino LD, et al The Montreal procedure: The legacy of the great Wilder Penfield. *Epilepsy Behav.* 2018;83(69):151-161

dibujo del famoso *Homúnculo de Penfield* realizado por la artista Hortense Pauline Cantlie, representa la figura de proporciones asimétricas de un humano, cuyas desproporciones reflejan la extensión del área cortical que controla cada parte del cuerpo <sup>25-27</sup>. Penfield, tras continuar recogiendo sistemáticamente los datos de los pacientes a los que trataba en el Montreal Neurological Institute, en los años siguientes describió con detalle la organización del área motora primaria y sensitiva, el área visual y demostró la relevancia para el lenguaje de áreas de córtex cerebral que se extienden más allá de las áreas anatómicas conocidas y clásicamente implicadas en el lenguaje <sup>28</sup>. Además, a raíz del estudio de la estimulación en el lóbulo temporal, Penfield describió con exactitud la relación de la estimulación eléctrica de la amígdala y las estructuras mesiales temporales con reacciones viscerales como las auras epigástricas, el miedo y los automatismos así como la relación de estas mismas estructuras con la memoria, conocimiento que ha sido crucial durante las siguientes décadas para ahondar en un mejor tratamiento para los pacientes con epilepsia y sobretodo para comprender el funcionamiento cerebral <sup>20,24</sup>.

Siendo ya la estimulación eléctrica cerebral intraoperatoria (EECI) una técnica relativamente segura con un potencial investigador muy elevado como demostraba el enorme trabajo de Penfield, fue George Ojemann quien posteriormente estandarizó la técnica del mapeo cerebral intraoperatorio con el paciente despierto y realizó una difusión global del procedimiento hasta convertirse en un estándar en la mayoría de centros neuroquirúrgicos para el tratamiento de las lesiones en áreas elocuentes. Ojemann utilizó para sus trabajos la técnica de estimulación cortical que ya utilizaba Penfield, y sistematizó su uso. Según su descripción inicial la estimulación se realiza con un sonda estimulador bipolar con puntas ovaladas de 1 mm, con una separación entre las puntas de 5 mm. Las características de la estimulación eléctrica que describe Ojemann no difieren de las descritas en la técnica clásica de Penfield y consisten en estímulos de ondas cuadradas bifásicas con una frecuencia de 60 Hz y una duración de cada interfase de 1.25 milisegundo (ms) y con una intensidad de corriente entre 1 y 10 miliAmperios (mA), producido por un estimulador de corriente constante. Esta estimulación produce una “lesión” transitoria, espontáneamente reversible y de corta duración en un área pequeña de cerebro, localizada entre las puntas del estimulador que en el caso de corresponderse con un área funcional provocaría una disfunción en el paciente. Durante el procedimiento al paciente se le somete a diferentes tests neurolingüísticos. Los errores del paciente producidos a consecuencia de la estimulación del cirujano en una área específica demarcan las áreas funcionales, a respetar durante la cirugía <sup>29-32</sup>. Las aportaciones de Ojemann durante su dilatada carrera profesional en Seattle, Washington, van mas allá de la descripción de una técnica de estimulación segura y fácilmente reproducible. Los numerosos estudios de Ojemann han aportado un gran conocimiento sobre la organización del lenguaje en el cerebro, sobre el resultado funcional de los pacientes tras las intervenciones quirúrgicas aplicando el mapeo cerebral y han puesto de relevancia la variabilidad de las áreas funcionales del lenguaje entre individuos, y por tanto la importancia de la localización y delimitación intraoperatoria fiable de las áreas cerebrales elocuentes en cada paciente <sup>31,33-35</sup>. Además también extendió el uso de las técnicas de mapeo cerebral intraoperatorio con el paciente despierto, no solo a la cirugía de los pacientes con epilepsia, sino también puso de relevancia su uso para cirugía cerebral oncológica<sup>36-38</sup>.

Las técnicas EECI desarrolladas por los mencionados autores desde la década de 1930, permitían por tanto localizar las áreas funcionales del córtex cerebral que se encontraban en la proximidad de la lesión cerebral durante la cirugía. La estimulación eléctrica del córtex funcional provocaba respuestas motoras o una alteración en el movimiento, lenguaje, memoria

o la modalidad sensorial estudiada transitoria en el paciente. Estas disfunciones transitorias permitian la realización *in situ* de un *mapa del córtex cerebral funcional* sirviendo como guía para la delimitación del córtex a respetar durante la resección de la lesión. Sin embargo exigían que el paciente necesariamente estuviera despierto durante el procedimiento del mapeo de la función. Este requisito, aunque necesario en un principio para el estudio del lenguaje, la memoria, y otras funciones cerebrales, puede resultar un problema en ciertas situaciones como pacientes en edad pediátrica, o aquellos en los que por su estado u otra circunstancia no puedan colaborar de forma activa durante la cirugía. Esta situación cambió a partir de 1970 cuando se introducen como herramientas adyuvantes a la cirugía las técnicas neurofisiológicas que permiten el registro de potenciales eléctricos evocados a partir de estimulación eléctrica en el sistema nervioso central o periférico. Los principales registros son los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) y los potenciales evocados motores (PEMs). Inicialmente fueron empleados en cirugías espinales y cirugías en el tronco cerebral pero, ante las posibilidades y las ventajas que ofrecían, pasaron a utilizarse rápidamente en cirugía craneal a nivel supratentorial <sup>39</sup>. Los PESS, fueron desarrollados e introducidos primeramente y consisten en el registro que se produce en electrodos subdérmicos craneales o en electrodos colocados directamente sobre el córtex cerebral de un estímulo eléctrico realizado sobre un nervio periférico. Ante la relación observada entre los cambios en las características de estos potenciales (latencia y amplitud) y la hipoperfusión del córtex cerebral, estos potenciales rápidamente adquieren un papel muy importante en la cirugía neurovascular, y en todas aquellas cirugías craneales en los que existe un riesgo de isquemia cortical cerebral <sup>40,41</sup>. El registro intraoperatorio de los PEMs con el paciente anestesiado, no fue técnicamente factible hasta que en 1993 Makoto Taniguchi, Cornelia Cedzich y Johannes Schramm, describieron una técnica de estimulación consistente en trenes cortos de pulsos rectangulares de alta frecuencia aplicados al córtex motor. Ante esta modificación clave de la técnica de estimulación los autores fueron por primera vez capaces de registrar potenciales musculares motores compuestos de forma reproducible, con el paciente anestesiado <sup>42</sup>. A diferencia de la estimulación siguiendo la técnica clásica de Penfield, con la técnica de Taniguchi se realizan trenes de 3 a 5 estímulos a alta frecuencia (300-500 Hz) con una duración del estímulo de 0.5 milisegundos y un intervalo interestímulo que varía entre 2 a 4 milisegundos. Esta técnica difiere de la técnica clásica de Penfield, tanto en modalidad del estímulo (estímulo único en la técnica de Penfield frente a trenes de estímulos en la técnica descrita por Taniguchi) como en frecuencia y duración del estímulo, requiriéndose menor intensidad de estímulo eléctrico para registrar los potenciales comparado con la técnica de

Penfield cuando el paciente está anestesiado, y presentando una menor incidencia de crisis epilépticas intraoperatorias <sup>43,44</sup>.

La realización de potenciales evocados durante la cirugía cerebral supratentorial proporciona la posibilidad de obtener un control constante en tiempo real de la integridad del tracto corticospinal y de detectar de forma precoz daños mecánicos o vasculares al tejido nervioso mediante la monitorización continua. La monitorización neurofisiológica de manera continua puede realizarse con una tira de electrodos colocada directamente sobre el córtex cerebral o mediante electrodos subdérmicos de superficie cuando el córtex motor no está expuesto. Además la estimulación eléctrica directa cortical y subcortical con registro de potenciales evocados, permite realizar un mapeo selectivo tanto del área motora como de los tractos subcorticales durante la cirugía <sup>45,46</sup>.

La creciente extensión e incremento del uso de las técnicas de EECI tanto en paciente anestesiado como en paciente despierto, ha contribuido a un perfeccionamiento de las técnicas y a la vez ha permitido un avance en el conocimiento y entendimiento de la función cerebral. Su uso sistematizado en la cirugía de área elocuente ha hecho cada vez más evidente que, además de la preservación de las áreas corticales funcionales, la preservación de los tractos subcorticales es esencial para preservar la función neurológica íntegra de los pacientes. Este importante concepto, ha redefinido el modelo de funcionamiento cerebral, aceptándose actualmente la visión del cerebro desde el punto de vista funcional como una red neuronal a gran escala de interconexiones cruzadas entre centros neurales corticales, el llamado conectoma <sup>47,48</sup>. Por tanto, el estudio de la organización cerebral a nivel cortical y subcortical por igual durante la cirugía, es primordial para evitar déficits neurológicos postquirúrgicos permanentes.

Dado el perfeccionamiento alcanzado actualmente de las técnicas de EECI por grupos multidisciplinares especializados, no sólo es posible la evaluación de la función motora y del lenguaje, también es posible la evaluación de otras modalidades como la visión, la memoria, la atención, la escritura, el cálculo, habilidades musicales entre otras funciones complejas <sup>49-53</sup>. Con los conocimientos actuales, es posible determinar las funciones cerebrales en riesgo durante un procedimiento quirúrgico concreto, y en función de la localización de la lesión y las características del paciente (ocupación, aficiones, estado clínico) seleccionar las funciones cerebrales que se encuentran en riesgo durante la cirugía. Esto nos permite desarrollar un

protocolo de técnicas intraoperatorias individualizado con la intención de llevar a cabo el procedimiento quirúrgico preservando la función cerebral del paciente íntegra.



## Evaluación preoperatoria y planificación quirúrgica para cirugía en áreas elocuentes

La localización y evaluación de la función cerebral durante la cirugía utilizando las técnicas de EECIs, requieren de la participación de un equipo multidisciplinar entrenado y con experiencia. Requieren también de la inversión de tiempo, aumentando éste en función del número de las modalidades funcionales o tareas a estudio. Además, en el caso de las técnicas de mapeo con paciente despierto, requieren de la colaboración activa del paciente durante toda la duración del procedimiento. Por consiguiente, no es factible realizar una evaluación meticulosa de la función cerebral en todas y cada una de las cirugías cerebrales, ni es tampoco eficiente realizar una localización de todas las modalidades sensoriales o tareas posibles en una única cirugía. El consumo de tiempo y recursos sería excesivo y la dispersión de nuestra atención nos podría llevar a errores en los puntos clave del procedimiento. En este sentido debemos ser capaces de determinar preoperatoriamente cuáles son los casos en los que alguna función cerebral relevante para el paciente está en riesgo de resultar dañada durante la cirugía, concretar cuáles son estas funciones en riesgo y finalmente determinar qué funciones cerebrales son relevantes y debemos evaluar intraoperatoriamente. En resumen, trazar un plan de nuestro abordaje quirúrgico de forma preoperatoria.

La identificación de las funciones cerebrales que pueden resultar dañadas durante la cirugía viene determinada por las características y la localización de la lesión cerebral a intervenir. No obstante, guiarse únicamente por la localización de la lesión respecto a la localización anatómica clásica de las áreas funcionales nos llevaría inevitablemente a graves errores debido a dos factores importantes: la alta variabilidad de la localización y organización cerebral entre individuos, y segundo, la plasticidad y reorganización de la función cerebral en pacientes con lesiones cerebrales <sup>54-61</sup>. Para evitar estos errores disponemos de una serie de pruebas complementarias y evaluaciones cuya finalidad es discernir la organización de la función cerebral en cada individuo estudiado y su relación con la lesión cerebral. Unas características importantes para su uso en la práctica clínica habitual es que estas pruebas deben ser fiables, reproducibles, rápidas e idealmente no invasivas. Es por lo que algunas pruebas como el test de Wada <sup>62,63</sup>, en el que se realiza la administración de un anestésico intraarterial en la arteria carótida mientras se realizan pruebas en el paciente para determinar la lateralidad del lenguaje, o la implantación de electrodos cerebrales para la realización de estimulación eléctrica cerebral extraoperatoria <sup>64-66</sup>, únicamente se emplean en casos seleccionados. Otras, como es el caso de la magnetoencefalografía, debido a su alto coste y sus prestaciones, tiene a día de hoy un uso más experimental que relacionado con la práctica clínica diaria. En nuestro medio, las pruebas que se realizan de forma rutinaria para determinar la organización funcional cerebral de los paciente con patología cerebral, son la Resonancia Magnética Nuclear funcional (RMNf), la secuencia de DTI (*Diffusion Tensor Imaging*, en sus siglas in inglés) y la tractografía y la evaluación neuropsicológica. Estas técnicas y evaluaciones nos permiten obtener una información sobre la organización funcional cerebral y la relación de la lesión con las zonas corticales y subcorticales funcionales específicamente en cada paciente. Asimismo nos permiten evaluar el estado cognitivo basal del paciente y el impacto que la lesión tiene sobre él, determinando las capacidades cognitivas preservadas y afectadas.

Una vez se han determinado las modalidades funcionales potencialmente en riesgo durante la cirugía, y para determinar las tareas que se realizarán intraoperatoriamente para evaluar dichas funciones es determinante tener en cuenta las características propias de cada paciente, como son su edad, su nivel sociocultural, su estado cognitivo, su condición física y capacidad de colaboración, su estado de ánimo, su patología e incluso su ocupación y aficiones.

## *Evaluación Neuropsicológica*

La evaluación neuropsicológica realizada por un equipo experto y entrenado es una exploración esencial en los pacientes en los que se deba realizar un estudio de la función del lenguaje u otras funciones cerebrales complejas. Usualmente esta evaluación se realiza en varias fases, la primera de ella preoperatoriamente, la segunda intraoperatoriamente y la tercera en el seguimiento del paciente tras la cirugía.





En la evaluación preoperatoria se estudia sistemáticamente todas las funciones del lenguaje del paciente en todas las lenguas que éste utilice, en busca de alteraciones y para determinar un estado basal preoperatorio. Estas alteraciones no solo corresponden a anomias, sino también alteraciones fonológicas, semánticas, latencias, fluencia entre otras características del lenguaje. Además esta evaluación sirve de cribado para determinar cuales de los pacientes no son candidatos a realizar una cirugía con mapeo cerebral del lenguaje, al no presentar una puntuación mínima en los tests neuropsicológicos que permita evaluar intraoperatoriamente el lenguaje. La evaluación preoperatoria debe realizarse lo más cercana posible al momento de la cirugía para evitar la aparición de nuevos déficits en el paciente a consecuencia de la progresión de su enfermedad.

Existen numerosas pruebas y tests neuropsicológicos, siendo el mas conocido el test de nominación de Boston, en el que al paciente se le muestran 60 láminas y debe nominar la representación gráfica contenida en cada lámina, y el test de inventario de Edimburgo, mediante el cual se pretende determinar la lateralidad de la dominancia hemisférica del sujeto<sup>67,68</sup>. Existen otros tests diseñados para evaluar facetas más complejas del lenguaje como son la generación verbal, la producción de lenguaje espontáneo, la comprensión y procesamiento semántico, la fluencia semántica y fonológica, la lectura y escritura, los cambios entre lenguas, o la repetición de palabras y pseudopalabras<sup>69,70</sup>. En la evaluación neuropsicológica se elige y realiza una batería de tests que habitualmente incluyen al menos la evaluación de la dominancia, el lenguaje espontáneo, y tareas de denominación.

Durante la cirugía se repiten los mismos tests y pruebas que se han realizado en la evaluación preoperatoria en busca de errores y alteraciones del lenguaje no presentes en la evaluación

prequirúrgica, y que tienen la característica de ser temporales, reversibles y producidos y reproducibles por la estimulación eléctrica.

La evaluación neuropsicológica postoperatoria se realiza habitualmente pasados de uno a tres meses tras la intervención quirúrgica, y nuevamente se utiliza el mismo protocolo de pruebas utilizadas en las anteriores dos fases. La evaluación se puede repetir posteriormente a intervalos para determinar las competencias lingüísticas del paciente tras la intervención quirúrgica y determinar la presencia de déficits neurológicos, y su evolución clínica.

<p><b>ESTO ES...</b></p> 	<p><b>ESTO ES...</b></p> 
<p><b>ESTO ES...</b></p> 	<p><b>ESTO ES...</b></p> 

Láminas de ejemplo utilizadas durante la evaluación neuropsicológica en los tests de nominación. Las láminas se muestran al paciente que debe además de nominar el objeto dibujado decir previamente la frase “*Esto es*”. Las respuestas correctas en cada lámina de izquierda a derecha y de abajo a arriba son: “Esto es una taza”, “Esto es una zanahoria”, “Esto son unas gafas”, “Esto es un oso”. Cualquier alteración semántica, fonológica, articulatoria, latencia o alteración del ritmo pueden ser consideradas errores.

## Resonancia Magnética Nuclear Funcional

El diagnóstico de patologías del sistema nervioso central y el estudio de las neurociencias, así como del resto de especialidades de la medicina dio un salto cualitativo a finales de la década de 1970 con la introducción de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

La técnica de RMN se basa en una propiedad física que poseen los núcleos atómicos con un número impar de protones, como es el caso del Hidrogeno. Éstos núcleos atómicos poseen un *spin* o momento angular y una carga y se comportan como un dipolo magnético, con sus polos norte y sur orientados al azar en ausencia de campos magnéticos externos. Al someter a dichas moléculas a un campo magnético externo, los *spines* de los protones se orientarán en paralelo al campo magnético. Posteriormente se pueden emitir señales de radiofrecuencia que consiguen transferir energía a los protones, desestabilizándolos y cambiando la alineación de sus momentos angulares. Al cesar la señal de radiofrecuencia, los *spines* vuelven a su estado de orientación paralela con respecto al campo magnético, desprendiéndose de la energía transferida, que puede ser captada en forma de radiofrecuencia <sup>71</sup>.

Ante la capacidad de la RMN de detectar ciertos átomos como el hidrogeno presentes en una sustancia, inicialmente fue utilizada por laboratorios para estudiar las características estructurales y químicas de diversas muestras. Las posibilidades que la técnica ofrecía y teniendo en cuenta que el hidrógeno es uno de los elementos mas abundantes en el cuerpo humano, hizo que rápidamente su uso se extendiera a la medicina. Para el diagnóstico médico, la señal de radiofrecuencia obtenida por la relajación de los *spines*, es registrada y enviada a una computadora que, a través de un procesamiento construye una imagen. Esta imagen se genera dando un tono en la escala de grises a cada punto, dependiendo de las características estructurales de la materia que compone el tejido en dicho punto <sup>72</sup>.

Con la RMN se obtienen, ya desde el inicio, imágenes con una resolución y una definición anatómica muy superiores a la Tomografía Computarizada, permitiendo el progreso en el diagnóstico de lesiones del sistema nervioso central. Sus utilidades y aplicaciones han ido aumentando progresivamente hasta constituirse en una piedra angular en el estudio anatómico y el diagnóstico de afecciones del sistema nervioso central.

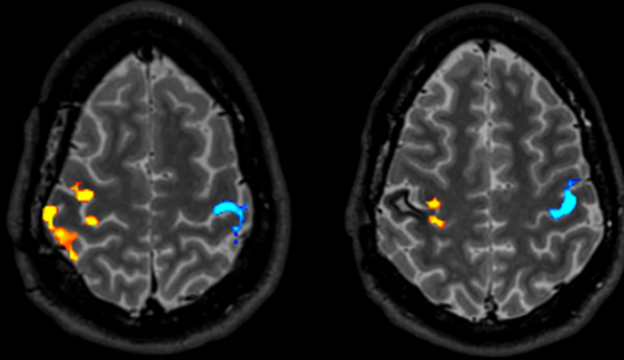
La RMNf, es una técnica que deriva de la RMN, utilizada por primera vez en humanos en 1992, tras los resultados en estudios experimentales en los que la técnica era capaz de localizar el córtex visual en roedores <sup>73,74</sup>. La RMNf utiliza los principios básicos de la RMN para la

obtención de imágenes anatómicas pero incorpora la aplicación de otro fenómeno para añadir información sobre la imagen de RMN. En estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) se demostró que la activación neuronal y por tanto el aumento del metabolismo neuronal produce un aumento reactivo del flujo sanguíneo cerebral local, que no se acompaña con cambios en la oxigenación de la sangre. Este hecho provoca un aumento de la oxihemoglobina en los capilares venosos de forma regional, y por tanto un descenso en la deoxihemoglobina. A este fenómeno se le llamó fenómeno BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*). El fenómeno BOLD es la base sobre la que asienta la RMNf ya que la deoxihemoglobina produce una variación en la susceptibilidad del campo magnético regional, detectable y medible por RMN, actuando por tanto como un contraste paramagnético endógeno. Estas variaciones en la deoxihemoglobina regional son detectadas por la RMNf, procesadas y permiten construir un mapa sobre la imagen anatómica dividida en *voxels*, que muestra la distribución espacio-temporal de la actividad neuronal bajo ciertos estímulos o tareas cognitivas <sup>73,75</sup>.

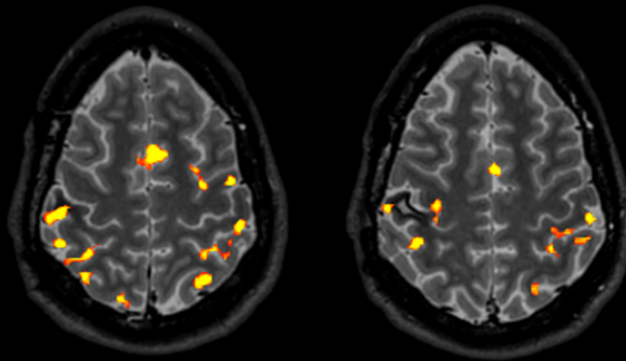
Durante la adquisición de la RMNf se requiere que el paciente realice diferentes bloques de tareas pudiendo ser tareas motoras (activas o mentales), visuales (visualización de imágenes), o de lenguaje (nominación, generación verbal, relaciones semánticas, lenguaje silente) <sup>76-80</sup>. La adquisición de datos durante la realización de tareas específicas confrontada con la adquisición de datos en momentos en que el paciente no realiza tareas, permite generar mapas de actividad neuronal. Cada mapa generado es específico y diferente para cada tarea, y aproxima temporo-espacialmente la actividad neuronal en cada actividad cognitiva estudiada.

La RMNf obtenida realizando el paciente diferentes tareas motoras es capaz de detectar de forma fiable, activaciones en en el área motora primaria, área motora suplementaria (AMS) y cerebelo. Esta activación sigue la esperada distribución somatotópica del homúnculo motor de Penfield <sup>77</sup>. Roux et al. en 1999 realizó un estudio con 8 pacientes que presentaban gliomas localizados cerca o directamente en el área motora. Como parte de la evaluación preoperatoria, realizó en todos los pacientes una RMNf, realizando la tarea de flexo-extensión de dedos de la mano contralateral de tumor. Posteriormente durante la cirugía de resección de la lesión realizó técnicas de mapeo cerebral con el paciente dormido mediante potenciales evocados somatosensoriales. El autor describe una alta correlación entre las áreas mostradas funcionales demarcadas por la RMNf y las áreas positivas para la estimulación eléctrica en todos los casos, sin presentar falsos positivos ni negativos en la RMNf <sup>81</sup>.

### Tarea de movimiento manos alternas



### Tarea bimanual de oposición dedo-pulgar



Imágenes de RMNf adquiridas en un paciente que presenta un cavernoma localizado en el área motora derecha, mientras realiza tareas motoras. En las adquisiciones de RMNf superiores el paciente realiza movimientos de manos alternas. Nótese la activación de los movimientos de mano derecha en azul y mano izquierda en amarillo. Imágenes inferiores son adquiridas mientras el paciente realiza una tarea de coordinación bimanual de oposición dedo-pulgar. Nótese la activación predominante del AMS izquierda.

Aunque queda demostrada la utilidad de la RMNf en la delimitación preoperatorias de las áreas motoras, una de sus utilidades clínicamente más relevantes es la determinación de la lateralidad de la organización hemisférica del lenguaje. Varios estudios han comparado la capacidad de la RMNf frente a otras técnicas como el PET o el test de Wada, en determinar la dominancia o lateralidad hemisférica del lenguaje en los pacientes, concluyendo que al RMNf

ofrece una exactitud comparable o superior a estas técnicas <sup>82-85</sup>. Benson et al, realizaron un estudio en el que incluyeron 23 pacientes con patología cerebral tributaria de tratamiento quirúrgico y comparan la dominancia para lenguaje obtenida por medio de la RMNf frente a la obtenida por el test de Wada y con la estimulación cortical intraoperatoria. Los autores concluyen que la RMNf es una técnica adecuada para determinar la dominancia para el lenguaje, pero de forma interesante, sus resultados destacan que es la tarea de generación verbal, la única tarea de lenguaje en RMNf que permite establecer una dominancia precisa <sup>84</sup>. En nuestro medio la RMNf ha sustituido al test de Wada en establecer el hemisferio dominante para lenguaje de los pacientes de forma rutinaria, ya que ha quedado demostrada la no inferioridad de la técnica para este propósito frente al test de Wada además de ser la RMNf una técnica no invasiva, fácilmente disponible, rápida y coste-efectiva.

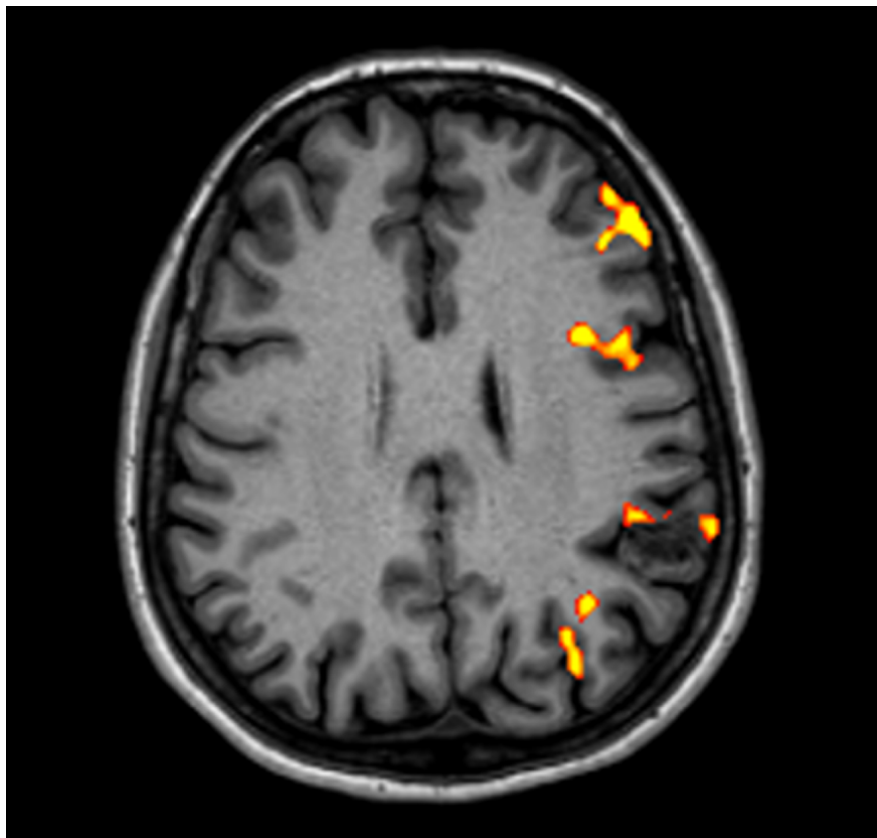


Imagen de RMNf de un paciente con un cavernoma localizado en el área temporo-parietal izquierda. La secuencia fue adquirida mientras el paciente ejecutaba una tarea de generación verbal. La imagen muestra con una alta consistencia la lateralidad hemisférica izquierda para el lenguaje del paciente.

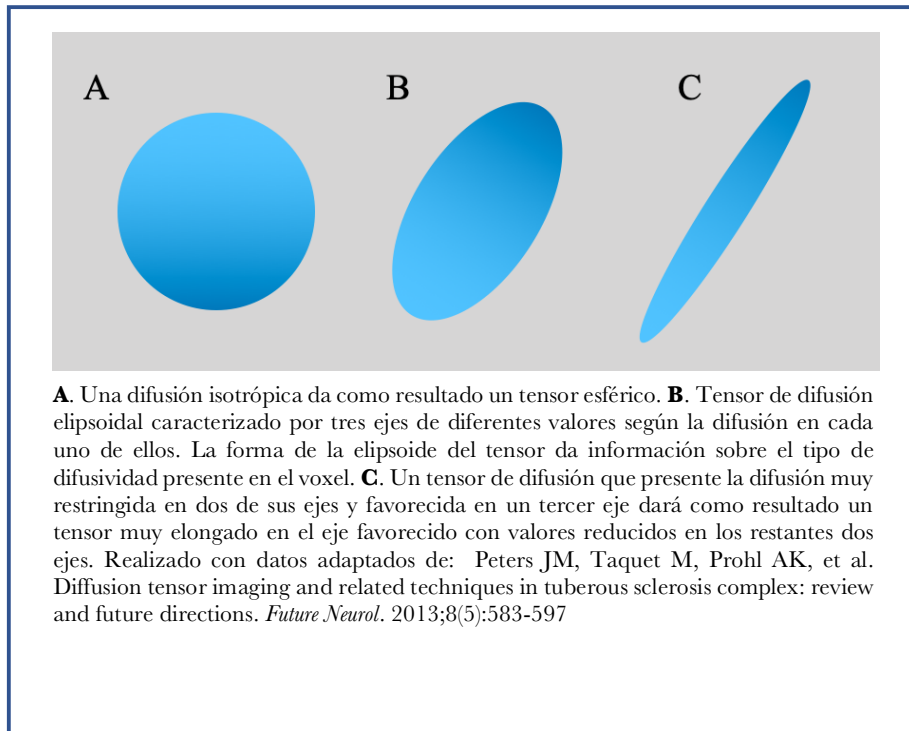


Existe la posibilidad de integrar las imágenes de RMNf en los neuronavegadores quirúrgicos, que permiten correlacionar imágenes radiológicas con el cerebro del paciente durante la cirugía y por tanto localizar con exactitud en el cerebro del paciente puntos de interés observados en las pruebas de imagen. Pese a esta opción y la demostrada eficacia en determinar la dominancia hemisférica para el lenguaje de los pacientes, según varios estudios la RMNf, aunque muy valiosa en la evaluación preoperatoria, no es lo suficientemente exacta y específica ubicando funciones concretas del lenguaje en el córtex cerebral como para guiar la toma de decisiones quirúrgicas críticas en ausencia de técnicas estimulación eléctrica cortical <sup>86-88</sup>. Además no hay que olvidar que los mapas de activación obtenidos por RMNf están basados en cambios hemodinámicos y metabólicos y no visualizan directamente la actividad neuronal. Por tanto, los bordes de las áreas de activación de dichos mapas pueden alterarse mediante la variación de umbrales de los parámetros de la técnica y por tanto no pueden ser usados para delinear el límite de la resección quirúrgica preservando el área funcional <sup>89</sup>.

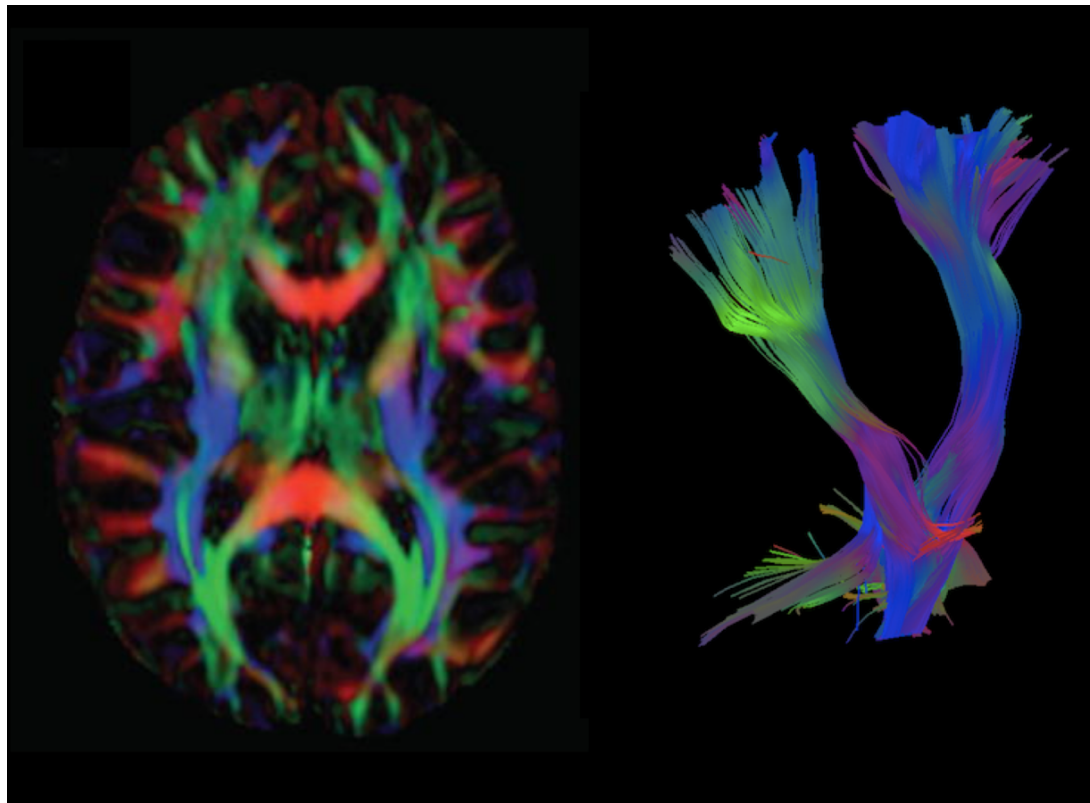
## Tensor de Difusión y Tractografía

El DTI y la tractografía, son técnicas que permiten estudiar y medir la distribución macroscópica de los axones en los tejidos del sistema nervioso. Al igual que la RMNf son técnicas derivadas del desarrollo técnico de la RMN. Ambas están fundamentadas en el movimiento que presentan las moléculas de agua en los tejidos, gracias a las propiedades atómicas mencionadas previamente del hidrógeno. Las moléculas de agua en los tejidos presentan un movimiento translacional aleatorio llamado movimiento Browniano, que resulta de la energía térmica de estas moléculas modificado por la masa de las mismas y la viscosidad del medio. Estas tres propiedades caracterizan el coeficiente de difusión <sup>90</sup>. En el sistema nervioso central y más concretamente en el cerebro, la microestructura de las fibras de sustancia blanca limita el movimiento de estas moléculas preferencialmente a un movimiento paralelo, y restringiendo el movimiento perpendicular. Esta propiedad es conocida como anisotropía <sup>91</sup>. Contrariamente cuando el movimiento de las moléculas no está restringido por propiedades físicas del medio y es aleatorio donde asientan se considera isotrópico. La difusión de las moléculas de agua puede ser detectada por la RMN. Sobre este principio se basan las secuencias de difusión, utilizadas en la práctica clínica en el diagnóstico de lesiones isquémicas, tumores, abscesos, etc.

Para cuantificar la anisotropía se precisa obtener diversas secuencias de difusión utilizando diferentes parámetros de campo magnético. Estas secuencias son usadas para generar modelos matemáticos (imágenes de tensor de difusión o DTI) y caracterizar la anisotropía como un vector. El grado de anisotropía es la medida de la preferencia direccional de la difusión y depende de la estructura presente en cada unidad de espacio en la RMN o *voxel*. En estructuras muy organizadas como los tractos subcorticales de sustancia blanca la difusión será altamente anisotrópica. Los mapas de DTI representan un modelo de la dirección y la fuerza de la difusión media para cada *voxel*, generando un tensor de difusión que puede ser entendido como una elipsoide. Esta elipsoide caracteriza la principal dirección en los tres planos del espacio en la que la difusión es más fuerte y describe la microestructura en ese *voxel*. Con la información obtenida se pueden realizar mapas de colores en los que el brillo de la señal en cada *voxel* representa la magnitud de la dirección preferencial, y un código de colores la dirección del vector resultante (rojo: lateral; verde: antero-posterior; azul: craneo-caudal) <sup>91-93</sup>.



A partir de los mapas de colores, y basados en los *voxels* adyacentes con similar vector de dirección se pueden realizar reconstrucciones tridimensionales de los principales tractos subcorticales o tractografías <sup>94</sup>. Los principales tractos subcorticales que pueden reconstruirse incluyen entre otros el tracto corticospinal, fascículo arcuato, fascículo longitudinal superior, fascículo longitudinal inferior, frontal aslant, fascículo fronto-occipital inferior, etc. Existen numeroso métodos computacionales para realizar las reconstrucciones tridimensionales de los tractos, siendo los mas populares los conocidos como métodos probabilísticos y métodos determinísticos <sup>95</sup>. Ambos métodos precisan de la selección por parte del operador de Regiones de Interés (comunmente conocidas como ROIs), y de otros parámetros a partir de los cuales se inician y se finaliza la reconstrucción automática del tracto nervioso. Existen diversos programas informáticos que permiten la reconstrucción de tractos suborticales utilizando los datos del DTI. Varios autores han realizado trabajos y publicaciones en un intento de estandarizar los parámetros para la reconstrucción de fibras y determinar las regiones de interés más precisas para cada fascículo <sup>96-98</sup>.



**Izquierda:** Mapa de colores de DTI en el que se representan la magnitud de la dirección preferencial mediante el brillo o intensidad de color en cada voxel y la dirección del vector principal resultante en código de colores (rojo: lateral; verde: antero-posterior; azul: cráneo-caudal). **Derecha:** Ejemplo de reconstrucción tractográfica del tracto cortico-espinal bilateral.

La prestación más interesante de la tractografía es la posibilidad que nos ofrece de explorar, incluso diseccionar, de forma virtual la organización de los principales tractos subcorticales del cerebro de una persona viva, y en el caso que nos ocupa, realizarlo antes de una cirugía <sup>99</sup>. Esta aplicación tiene un gran valor, no sólo desde el punto de vista asistencial, también científico y formativo.

La reconstrucción preoperatoria de los principales tractos subcorticales de pacientes con lesiones expansivas que requieren tratamiento quirúrgico permite determinar la distancia de la lesión a los principales tractos y por consiguiente determinar el riesgo de lesión de los mismos durante la intervención. También permite valorar la alteración de la morfología de los fascículos nerviosos tanto por su desplazamiento como por la distorsión de su anisotropía que

el efecto de masa de la lesión, el edema circundante o la infiltración tumoral puede causar <sup>100,101</sup>. Al igual que con las imágenes de RMNf, existe la posibilidad de integrar las imágenes de tractografía en los neuronavegadores utilizados durante la cirugía. Esta integración permite usar las imágenes de tractografía en tiempo real durante la cirugía a modo de guía para alertar de la cercanía a las zonas en las que puede encontrarse los tractos subcorticales funcionales <sup>102</sup>. La información derivada del DTI debe ser siempre interpretada con cautela, ya que esta técnica esta sujeta a variabilidad en la adquisición en los datos, en su procesamiento y posee una baja concordancia inter-operador en la fase de reconstrucción de los tractos subcorticales <sup>103</sup>.

## Protocolo de abordaje funcional individualizado para cirugías supratentoriales en áreas elocuentes

Seguidamente detallaremos el protocolo utilizado en el *Hospital Universitari de Bellvitge* para el tratamiento quirúrgico de lesiones supratentoriales localizadas en áreas elocuentes. Este protocolo ha sido realizado basándose en la evidencia científica y constituye una guía para la práctica clínica habitual. Mediante el protocolo exponemos nuestra manera de proceder habitual ante lesiones supratentoriales localizadas en áreas elocuentes, y el método utilizado tanto en cirugías con el paciente despierto como en cirugías con el paciente anestesiado.

## *Estudio Preoperatorio*

Se solicitan una RMN, un DTI y una tractografía a todos aquellos pacientes que presentan una lesión cerebral expansiva supratentorial en los que se sospecha, por localización anatómica en las pruebas de imagen diagnósticas, que la lesión esta en íntima relación con áreas funcionales o tractos subcorticales funcionales. En aquellos pacientes en los que la lesión esta situada en la zona posterior del giro frontal superior del hemisferio dominante se realiza una RMNf adquirida mientras el paciente realiza tareas motoras bilaterales y de coordinación bimanual. En caso de que la lesión asiente en áreas perisilvianas del hemisferio dominante se realiza una RMNf empleándose tareas de lenguaje además de una evaluación neuropsicológica completa que incluya tests de fluencia verbal, nominación, generación verbal y aquellos tests que se consideren que deben de realizarse en quirófano en caso de realizarse una cirugía con el paciente despierto.

La modalidad quirúrgica empleada se selecciona individualmente teniendo en cuenta la localización de la lesión y la funcionalidad del parénquima cerebral adyacente según las pruebas de la evaluación preoperatoria. En caso de que la lesión esté en relación a áreas funcionales de lenguaje, incluida el AMS del hemisferio dominante, se realizará la cirugía con el paciente despierto. Por otro lado, en caso de que la lesión esté en relación con el córtex motor o el tracto corticospinal sin involucrar a áreas de lenguaje se realizará la cirugía con el paciente anestesiado con ayuda de técnicas neurofisiológicas de mapeo y monitorización neurofisiológica intraoperatoria.

## *Consideraciones quirúrgicas generales*

Se emplea anestesia total intravenosa en todos los pacientes basada en los fármacos Propofol y Remifentanilo. Para la anestesia se evita el uso de relajantes musculares. La profilaxis antibiótica se realiza con Cefuroxima y es administrada 30 minutos antes de la incisión en la piel. Una vez el paciente está anestesiado, la cabeza se fija a la mesa quirúrgica utilizando un craneostato. La piel es infiltrada con anestésico local compuesto por una solución de Bupivacaina 0.5% y Lidocaina 2%. La craneotomía se realiza a medida según el tamaño y localización de la lesión siguiendo referencias establecidas con ayuda del neuronavegador. Se administran fármacos antiepilépticos en el preoperatorio, durante la cirugía y en el postoperatorio a todos aquellos pacientes que han sufrido crisis epilépticas a consecuencia de la lesión y a todos aquellos que se someten a una cirugía despierto. En caso de que la estimulación eléctrica cerebral provoque una crisis epiléptica intraoperatoria, se aplica directamente sobre el córtex cerebral suero Ringer Lactato frío <sup>104</sup>.



## *Cirugía con paciente anestesiado*

La evaluación de la función motora en pacientes anestesiados se lleva a cabo mediante los PEMs. En pacientes sometidos a una cirugía bajo anestesia general, los PEMs se obtienen mediante la estimulación eléctrica transcraneal (EET) y/o mediante la estimulación cortical directa (ECD) usando un tren corto de estímulos <sup>42</sup>. Para la EET, son colocadas en el cuero cabelludo del paciente agujas con forma de espiral sobre puntos medidos situados sobre el área del córtex motor (Sistema EEG Internacional 10-20) <sup>105</sup>. Para la ECD, una tira plástica que contiene ocho contactos se coloca directamente sobre el córtex sensitivo-motor.

Los parámetros de estimulación empleados son un tren corto de estímulos (3-5 pulsos), siendo la duración de cada pulso de 500  $\mu$ s con 4 milisegundos de intervalo entre pulsos y con intensidades hasta 150 mA en caso de EET y 20 mA en caso de ECD. Los PEMs son registrados en músculos de forma bilateral, incluyéndose el músculo extensor común de los dedos, el músculo abductor corto del pulgar, el músculo tibial anterior y el músculo abductor hallucis. Esto permite monitorizar la integridad del tracto cortico-espinal y músculos específicos dependiendo de la localización del tumor y su relación con el córtex elocuente circundante. En cada músculo se insertan un par de agujas subdérmicas para el registro de los PEMs <sup>106</sup>. En cirugías supratentoriales, son preferibles los PEMs registrados a través de ECD ya que aportan una información más focalizada que los registrados a través de EET y se elimina el riesgo de realizar una estimulación en zonas más profundas que a nivel cortical o subcortical <sup>107</sup>.

Inmediatamente después de abrir la duramadre, la tira de electrodos de ocho contactos (cada uno de 4 mm y con una distancia inter-electrodo de 10 mm) se coloca directamente sobre el córtex sensitivo-motor. La localización funcional del surco central se puede realizar registrando el potencial somatosensorial de fase reversa N20-P20 con la tira de electrodos subdural <sup>108,109</sup>. El electrodo seleccionado de los ocho que componen la tira de electrodos para generar los PEMs será el que produzca la máxima amplitud de respuesta con la menor intensidad de estimulación. Los PEMs serán realizados de forma continua durante todo el procedimiento quirúrgico.

La lesión será localizada y sus límites demarcados en el cortex cerebral empleando el neuronavegador. Para la realización del mapeo cerebral (identificación eléctrica funcional de las áreas motoras corticales y de los tractos motores subcorticales) se utilizan los mismos parámetros de estimulación mencionados. Para la realización del mapeo cerebral se emplea un estimulador monopolar. Se utiliza estimulación anodal para la realización del mapeo cortical y estimulación catodal para la realización del mapeo subcortical. El mapeo cortical se usa para la identificación de áreas funcionales y no funcionales situadas alrededor de la lesión, y realizar por tanto una corticotomía segura sin producir lesiones del córtex motor. Cuando se estimula con el electrodo un área funcional, el neurofisiólogo registra un PEM y avisa inmediatamente al cirujano acerca de la funcionalidad del área, el músculo o músculos estimulados, y la intensidad que se ha requerido para generar la respuesta.



La corticotomía, en caso de ser necesaria, para acceder a la lesión se realiza en un área testada y comprobada como no funcional. Durante la resección de la lesión, si se sospecha la proximidad al tracto cortico-espinal, se realiza una estimulación subcortical monopolar para aproximar la distancia a la vía motora, iniciándose la estimulación a una intensidad de 15 mA<sup>110</sup>. Si se registran PEMs a esa intensidad, se realizan justo en la misma área subcortical donde se han generado los PEMs estimaciones de intensidad progresivamente menor hasta que el PEM deja de registrarse. Cuando se evidencia una respuesta positiva con PEM a 5mA, se asume una proximidad crítica al tracto cortico-espinal y se extrema la precaución en dicha zona. Plans et al. publicaron un análisis estadístico de los resultados funcionales en una serie de 92 pacientes con gliomas intervenidos, en relación a los datos obtenidos de la monitorización neurofisiológica intraoperatoria. Los autores corroboran la asociación significativa entre el

umbral al que se generan los PEMs a nivel subcortical y el riesgo de deterioro neurológico de la función motora, y establecen el umbral de 3mA, al cual los autores recomiendan finalizar la resección para evitar daños neurológicos irreversibles, sobretodo en pacientes con déficits motores preoperatorios <sup>111</sup>

Una vez se ha finalizado la resección de la lesión, se realiza EET, así como ECD a nivel cortical y subcortical en los márgenes de la resección para testar la integridad anatomo-funcional de la vía motora, y correlacionarlo con el estado clínico del paciente en el postoperatorio y su recuperación <sup>112</sup>.

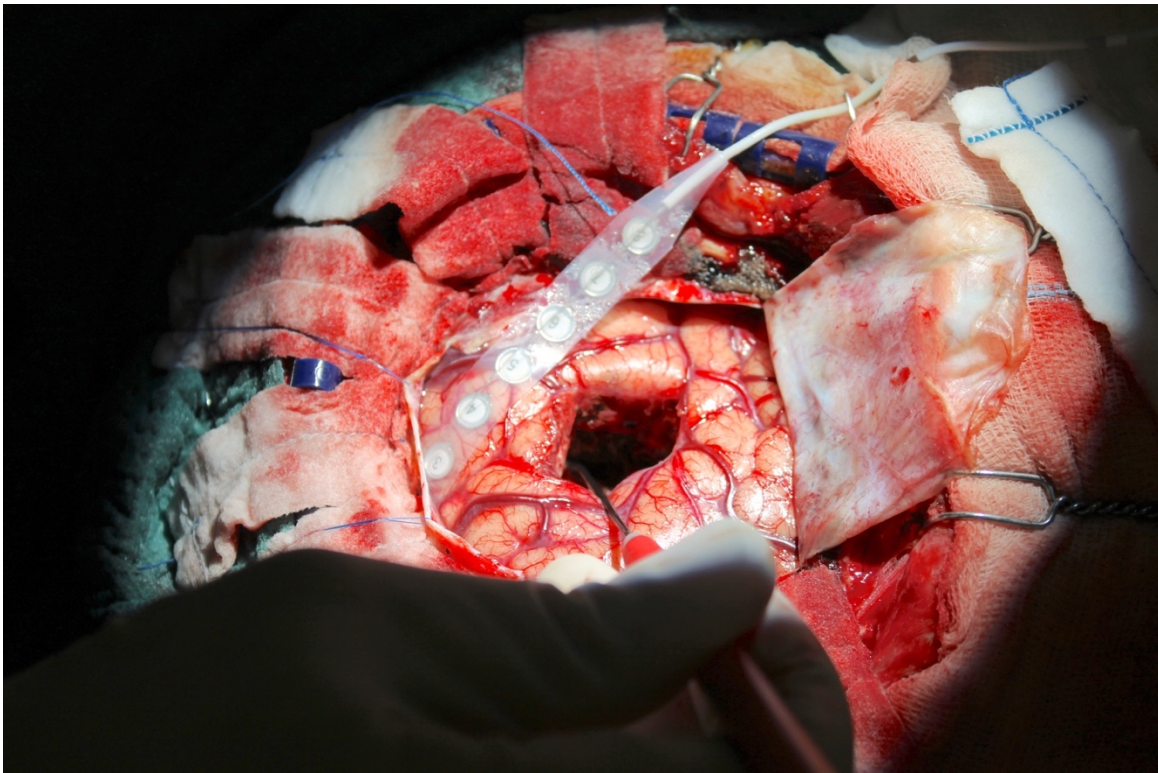


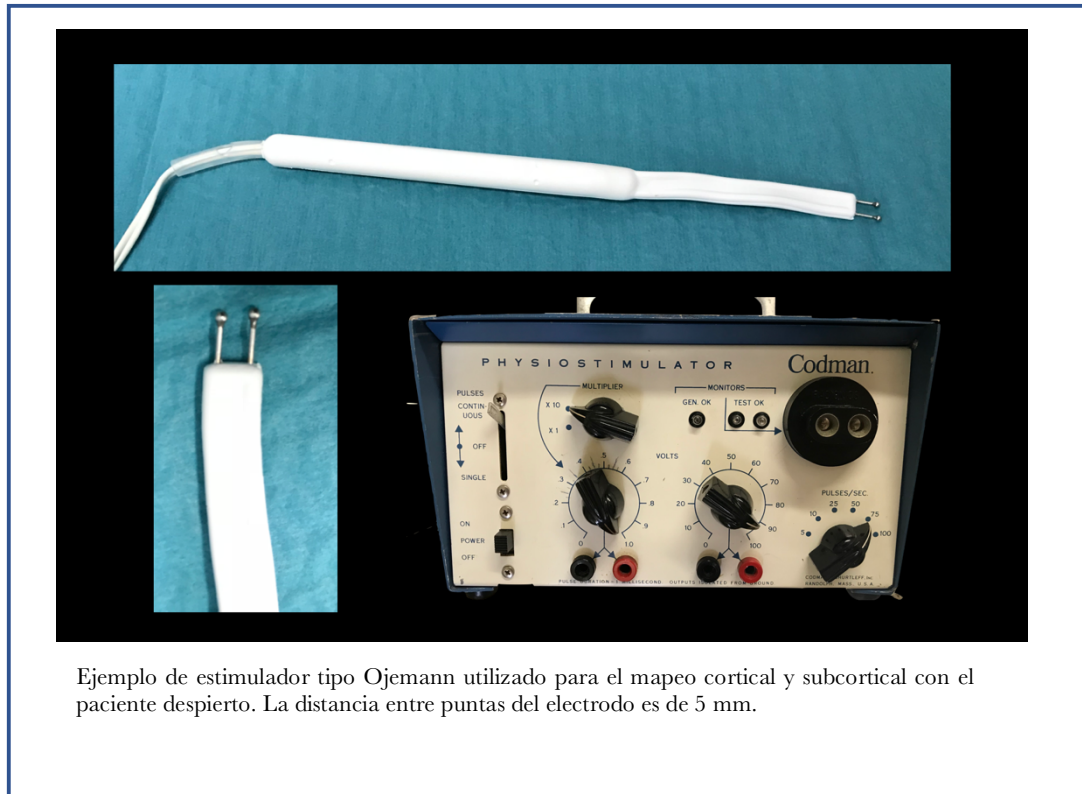
Imagen intraoperatoria tomada al final de la resección tumoral. Tras la resección tumoral el cirujano realiza una estimulación monopolar subcortical en las zonas adyacentes al tracto cortico-espinal para evaluar el estado funcional de la vía motora y determinar el umbral de estimulación necesario para evocar PEMs. En el margen superior de la imagen se observa la tira plástica de 8 electrodos colocada sobre el cortex cerebral. Los electrodos 3, 4 y 5 se sitúan directamente sobre el córtex motor. Mediante estos electrodos el neurofisiólogo realiza la estimulación cortical directa. Este paso es fundamental en la evaluación de la integridad funcional de la vía motora. una vez finalizada la resección tumoral.

## *Cirugía con paciente despierto*

La cirugía con paciente despierto se realiza en casos en que las pruebas de evaluación preoperatoria demuestran que la lesión afecta a áreas que se encuentran inmediatamente adyacentes a zonas funcionales para el lenguaje, incluida el AMS del hemisferio dominante. Al realizar el procedimiento quirúrgico con el paciente despierto nos permite identificar funcionalmente áreas de lenguaje y áreas relacionadas con movimientos complejos durante la resección de la lesión.

La primera fase de la cirugía se realiza tal y como se explica en el apartado de consideraciones quirúrgicas generales, estando el paciente anestesiado durante la realización de la craneotomía. Ésto favorece el confort del paciente y disminuye su fatiga en el momento del mapeo cerebral. Justo antes de abrir la duramadre, se realiza una administración de Manitol, se detiene la administración de sedantes y se procede a despertar al paciente. Tras la apertura de la duramadre, se realiza la estimulación cortical utilizando un estimulador bipolar tipo Ojemann, con una distancia entre electrodos de 5mm. Los parámetros de estimulación del electrodo se fijan para administrar una corriente bifásica con pulsos de frecuencia a 60Hz y con duración de la fase del pulso de 1 ms. La duración de cada estimulación es de 3 segundos en todos los casos.

El mapeo cerebral se inicia con la estimulación del área anatómica correspondiente a la cara del córtex motor para fijar los parámetros de estimulación, por medio de la producción del llamado *Speech Arrest*. El *Speech Arrest* consiste en un bloqueo momentáneo del lenguaje, usualmente mientras el paciente realiza una tarea de contar números consecutivos, producida por la estimulación eléctrica. Para obtener esta respuesta, se inicia la estimulación con una intensidad de 1 mA, incrementando progresivamente la intensidad a intervalos de 0.5mA, hasta que se produce el *Speech Arrest*, sin alcanzar nunca el límite de 20 mA. La intensidad más baja que provoque el *Speech Arrest* en el paciente mientras éste realiza la tarea de contar números consecutivos, será la intensidad elegida para realizar el mapeo cerebral.



El mapeo cerebral se extiende al córtex sensitivo-motor en caso de que la extensión de la lesión lo requiera. El mapeo de la zona sensitivo-motora se realiza mediante la observación del paciente durante la estimulación, observando la producción de movimientos causados por la estimulación e interrogando al paciente sobre la percepción sensitiva. Las zonas que produce movimiento o en las que el paciente percibe estímulos sensitivos son marcadas con etiquetas plásticas estériles y numeradas. Tras el mapeo del córtex-sensitivo motor, se procede al mapeo cerebral de las estructuras peri-silvianas y/o el AMS empleando la misma intensidad de estímulo eléctrico. La función de lenguaje se evalúa eléctricamente mientras el paciente realiza los mismos tests neurolingüísticos, como la nominación de formas gráficas, usados previamente durante la evaluación neuropsicológica preoperatoria <sup>113,114</sup>. En caso de precisar la evaluación de la funcionalidad motora del AMS, se solicita al paciente que realice tareas motoras complejas como son la oposición alternante dedo-pulgar de la mano derecha o tareas de coordinación bimanual mientras se estimula eléctricamente el área cortical <sup>70,113,114</sup>. Para explorar la función del lenguaje del AMS se solicita al paciente que realice la tarea de generación verbal <sup>115-117</sup>. Cuando una zona funcional localizada en el AMS es estimulada, se produce una respuesta consistente en un bloqueo en la ejecución del lenguaje o un bloqueo en el movimiento de la tarea motora requerida.

Durante el mapeo de lenguaje consideramos las parafasias fonémicas o semánticas, el *Speech Arrest*, anomias, perseveraciones, alteraciones articulatorias o latencias como respuestas positivas a la estimulación eléctrica. Se requieren al menos dos repuestas positivas en tres estimulaciones distintas en la misma zona para considerar un área funcional, en cualquiera de las modalidades del mapeo cerebral. Cuando un área cortical es considerada como funcional, se marca con una etiqueta plástica estéril y numerada.

El área cortical para abordar la lesión es elegida con ayuda del neuronavegador quirúrgico de entre las áreas corticales no marcadas con etiquetas al finalizar el mapeo cortical, y por tanto, no funcionales. Durante la resección microquirúrgica de la lesión, se evalúa la función motora subcortical de las áreas adyacentes a la lesión solicitando al paciente que realice movimientos continuos. La evaluación de los tractos subcorticales relacionados con el lenguaje se precisa de la realización por parte del paciente de las tareas y tests de lenguaje de forma continua bajo la supervisión de un neuropsicólogo. La alteración, aunque mínima, de alguna de las funciones del paciente durante la resección, obliga al cirujano a detener la resección y confirmar los hallazgos mediante estimulación eléctrica subcortical. Si se confirma la cercanía a un tracto subcortical funcional, se extreman las precauciones para evitar daños al parénquima subyacente y provocar déficits neurológicos permanentes.

Una vez la resección de la lesión ha finalizado, el paciente es anestesiado de nuevo, utilizándose para ello una mascarilla laríngea, y se procede al cierre de la craneotomía.



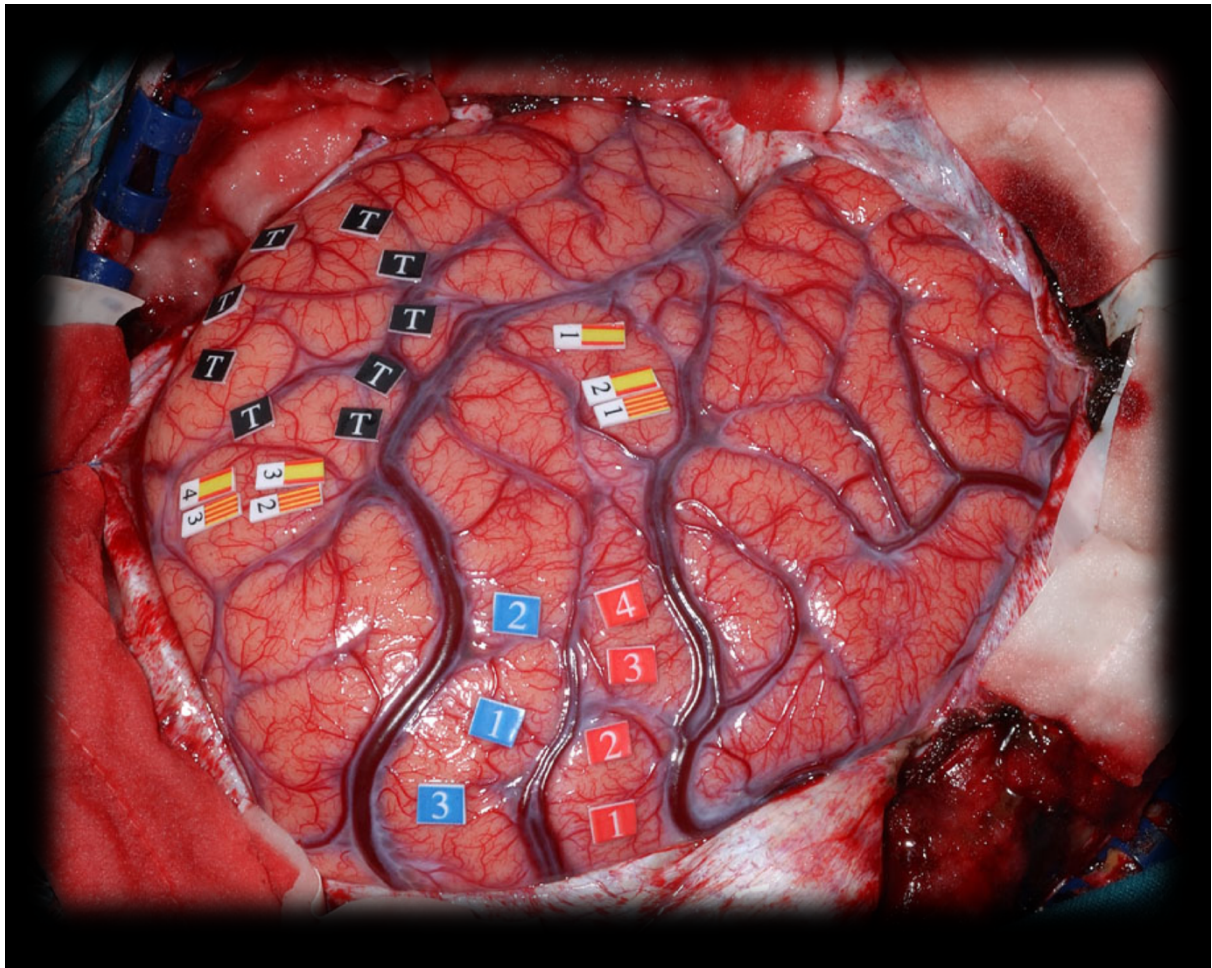


Imagen intraoperatoria tomada una vez finalizado el mapeo cortical con el paciente despierto. Las etiquetas negras delimitan los márgenes del tumor, utilizando para su ubicación el neuronavegador quirúrgico. Las etiquetas rojas corresponden a áreas estimuladas y positivas para función motora. Las etiquetas azules corresponden a áreas funcionales sensitivas. Las etiquetas de bandera corresponden a áreas funcionales para lenguaje en castellano y catalán respectivamente.

## Estimulación eléctrica cerebral intraoperatoria para el tratamiento quirúrgico de lesiones expansivas intrínsecas. Evidencias

Las técnicas de EECI están consideradas a día de hoy como las técnicas más eficientes y fiables para la localización y preservación de funciones cerebrales durante la cirugía en área elocuente <sup>118</sup>. Estas técnicas, que permiten la localización de la función “en tiempo real” durante la cirugía, de forma específica en cada paciente, son necesarias dada la demostrada variabilidad anatomo-funcional entre individuos <sup>55,119-121</sup>. Esta variabilidad a su vez demuestra que la función cerebral no está ligada indefectiblemente a una región cerebral, sino que la función cerebral es producto de interacciones entre sub-circuitos neuronales que forman una red cerebral interconectada a gran escala <sup>121</sup>. La variabilidad, además, se ve incrementada en casos de pacientes con lesiones tumorales que infiltran áreas elocuentes, en los que se suma un fenómeno de reorganización funcional o plasticidad cerebral <sup>122</sup>. Southwell et al., publicaron en 2016 un estudio sobre una extensa serie de 561 pacientes con gliomas en áreas elocuentes que fueron intervenidos en UCSF (Universidad de California San Francisco) utilizando durante la cirugía técnicas de mapeo cerebral intraoperatorio. En todos los pacientes se realizó un registro detallado de los puntos estimulados que presentaron función y de los que no presentaron función (mapeo negativo). De estos 561 pacientes, 18 pacientes fueron sometidos a una segunda intervención quirúrgica de resección tumoral en un intervalo medio de 4.1 años



entre ambas cirugías. En 7 pacientes de los 18 (38.9%) se demostró un cambio en los mapas de función cerebral obtenidos en la segunda cirugía comparados con los mapas obtenidos en la primera cirugía. Estos cambios consistieron en pérdida de función cerebral en 1 o más puntos estimulados en 6 pacientes (33.3%) y aparición de función en 1 o más puntos estimulados en la segunda cirugía en 1 paciente (5.6%). Los pacientes que presentaron pérdida de función cerebral en puntos del mapeo cerebral realizado en la segunda cirugía con respecto al mapeo cerebral de la primera cirugía mantenían intacta la función motora y de lenguaje en el momento de la segunda cirugía. Los autores demostraron de esta manera la reorganización funcional en el cerebro o la plasticidad cerebral acontecida en estos pacientes en el período entre las dos cirugías <sup>123</sup>.

Las técnicas de mapeo cerebral intraoperatorio no sólo permiten la localización del parénquima cerebral funcional adyacente a lesiones expansivas, posibilitando la delimitación de una zona de parénquima segura para acceder a la lesión, sino que también permiten demarcar límites funcionales durante la resección quirúrgica en el caso de lesiones que infiltran el parénquima cerebral. Este hecho cobra una gran relevancia en el caso de los gliomas. Los gliomas son tumores expansivos de origen intrínseco, cuyo crecimiento es infiltrativo además de lento en el caso de los gliomas de bajo grado. La infiltración que provoca en la sustancia blanca determina que no exista un límite anatómico entre tumor y cerebro, y como ya demostraron Skirboll y Ojemann, que existan zonas funcionales demostrables dentro del volumen tumoral de los pacientes con gliomas <sup>36</sup>.

El objetivo primordial de la cirugía de tumores cerebrales es lograr la máxima resección tumoral pero preservando intactas las funciones cerebrales. Mediante la EECI podemos maximizar la resección tumoral sin producir nuevos daños neurológicos determinando de forma fiable el límite al cual nos podemos aproximar al parénquima cerebral funcional durante la resección sin producir daños irreversibles <sup>111,124-127</sup>.

El mapeo cerebral intraoperatorio ha contribuido a su vez a expandir las indicaciones de cirugía cerebral para el tratamiento de lesiones cerebrales que clásicamente se consideraban irresecables, o cuya resección se relacionaba con una morbilidad inaceptablemente alta. Es el caso de la resección de lesiones tumorales en el lóbulo de la ínsula o en el área central <sup>128</sup>.

Lejos de asociarse a una mayor morbilidad postoperatoria, las técnicas de mapeo cerebral intraoperatorio se asocian a una tasa reducida de déficits neurológicos permanentes <sup>129</sup>. Pese a que las técnicas de EECI se asocian a un porcentaje alto de déficits neurológicos transitorios en el postoperatorio, probablemente relacionado a maximizar la resección hasta márgenes funcionales y al edema cerebral adyacente a la cavidad quirúrgica, la mayoría de estos pacientes presentan una recuperación funcional durante el postoperatorio. Sanai et al. publicaron los resultados de una serie de 250 pacientes con gliomas en áreas de lenguaje sometidos a cirugía en condiciones de despierto y realizándose mapeo cerebral de lenguaje intraoperatorio. Los autores describen un empeoramiento en el postoperatorio del lenguaje en el 22.4% de la serie, consistente en un empeoramiento de un déficit presente en el preoperatorio en un 8.4% y un déficit de lenguaje de nueva aparición en el restante 14%. No obstante, pese al empeoramiento en el postoperatorio inmediato, a los 6 meses de la cirugía, únicamente 4 de los 243 supervivientes (1.6%) presentaban un déficit de lenguaje permanente <sup>130</sup>.

Existe una creciente evidencia científica que demuestra que maximizar la resección quirúrgica de los gliomas cerebrales, tanto de bajo grado como de alto grado (glioblastomas) contribuye a una mejora del control de síntomas de los pacientes, del periodo libre de enfermedad, de la supervivencia global y a una mejora en la calidad de vida <sup>131-133</sup>. Sin embargo, si el paciente presenta un déficit postoperatorio permanente e invalidante, la reducción del volumen tumoral por sí sola no se verá reflejada en un aumento de la supervivencia, y mucho menos de un aumento en la calidad de vida. Además, si tenemos en cuenta que con una resección superior al 90% en los gliomas de bajo grado se asocian a una supervivencia del 91% a 10 años, mantener una calidad de vida alta tras una cirugía en estos pacientes es un factor clave <sup>133</sup>. Por tanto en pacientes con tumores cerebrales es fundamental el balance entre la resección del mayor volumen tumoral posible y evitar daños en el tejido cerebral funcional.

En 2012, De Witt Hamer et al. publicaron un metaanálisis en el que incluyeron 90 estudios publicados entre 1990 y 2010 con datos de 8091 pacientes con gliomas supratentoriales tratados quirúrgicamente. Compararon los pacientes a los cuales se aplicaron técnicas de mapeo cerebral con EECI durante la resección frente a aquellos casos en los que no se aplicaron. Los autores demuestran que los pacientes en los que se realizaron técnicas de EECI se asocian a un significativo mayor volumen de resección tumoral conseguido (75% de resecciones totales en el caso de pacientes con EECI, frente a 58% en grupo sin EECI), y a una menor tasa de déficits

neurológicos severos y permanentes (3.4% grupo pacientes con EECI frente a 8.3% pacientes sin EECI) <sup>134</sup>.

## Lesiones cerebrales de origen extrínseco

La denominación de lesión intracraneal extrínseca, es un término que describe una amplia variedad de lesiones localizadas en el compartimento intracraneal, tanto a nivel supratentorial como infratentorial, que como particularidad común presentan el hecho de que no derivan de las células constituyentes del *tejido* cerebral propiamente dicho (neuronas y células gliales). En contraposición, las lesiones intrínsecas son aquellas lesiones cerebrales tumorales que se sitúan y derivan de las células del parénquima cerebral (siendo los gliomas los más frecuentes), y que se caracterizan por su naturaleza infiltrativa entre de las fibras y tractos de sustancia blanca

El diagnóstico diferencial de las lesiones ocupantes de espacio intracraneales extrínsecas varía en función de la edad del paciente y de la localización de la lesión. Las principales regiones en las que normalmente asientan dichas lesiones en adultos y que permiten caracterizarlas se pueden dividir en 4 grandes grupos: la región selar y paraselar; los huesos que conforman el cráneo y las meninges; las cisternas subaracnoideas y ventrículos; y por último la región pineal. Los tumores extrínsecos diagnosticados más frecuentemente en adultos en la región selar y supraselar corresponden a adenomas hipofisarios, meningiomas y craneofaringiomas, mientras que meningiomas, metástasis, hemangiopericitomas o linfomas son las lesiones más frecuentemente diagnosticadas en relación a los huesos craneales y meninges en la convexidad de la bóveda craneal. Respecto al espacio demarcado por las cisternas subaracnoideas, los neurinomas del VIII par craneal son los tumores más frecuentes, con una localización casi invariable en el ángulo pontocerebeloso seguido de meningiomas y metástasis. A nivel

ventricular las masas extrínsecas más habituales incluyen los tumores del plexo coroide y meningiomas. Finalmente el diagnóstico diferencial de los tumores pineales es amplio, siendo los pineocitomas, los tumores de células germinales y las metástasis los más frecuentes <sup>135 - 138</sup>.

Una excepción a la mencionada clasificación son aquellos tumores que, siendo de origen histopatológico extrínseco, asientan a nivel intracerebral, “*entre*” las células cerebrales normales. Estas lesiones conforman masas intracerebrales de crecimiento expansivo, provocando un efecto “*compresivo*” sobre el parénquima cerebral y pudiendo alterar su funcionalidad. La diferencia entre las lesiones extrínsecas intraparenquimatosas y los tumores intraaxiales intrínsecos radica fundamentalmente en la ausencia teórica de infiltración a través de la sustancia blanca de las primeras, dada su diferente naturaleza histológica, y por tanto también una teórica separación morfológica de la lesión con respecto al parénquima adyacente.

Los lesiones expansivas más frecuentemente diagnosticadas que cumplen las características de ser de origen histopatológico extrínseco y de localización intracerebral, y que son motivo del presente trabajo son las metástasis y los cavernomas.

## *Metástasis Cerebrales*

Las metástasis cerebrales (MCs) son neoplasias originadas en tejidos ajenos al sistema nervioso central que se diseminan y asientan en el cerebro. Constituyen el tumor intracraneal más frecuentemente diagnosticado en adultos. Se calcula que hasta el 40% de los pacientes con cáncer, son diagnosticados en algún momento de su enfermedad de MC <sup>139</sup>. Actualmente estamos viviendo un aumento de la incidencia de las MCs, hecho fundamentalmente atribuido a dos sucesos: el desarrollo y acceso a técnicas de imagen cada vez más eficaces que permiten un diagnóstico precoz, y a la mejora de los tratamientos para los tumores primarios que prolongan la supervivencia de los pacientes <sup>140</sup>.

El desarrollo de una MC en un paciente con un tumor sólido, comporta un mal pronóstico global con un aumento de la morbilidad consistente en un potencial deterioro físico y de las funciones neurológicas, y por tanto una marcada merma en la calidad de vida <sup>141</sup>. De la misma manera, también se produce un aumento de la mortalidad, siendo la supervivencia media en los pacientes no tributarios a tratamiento efectivo menor a seis meses desde el diagnóstico de la MC <sup>142</sup>, aunque existen varios factores pronósticos que influyen. Las causas principales de esta disminución en la supervivencia son las recidivas locales de las MCs, la aparición de nuevas metástasis y la propia progresión de la enfermedad oncológica.

La patogénesis de las MCs requiere de forma obligada de la producción de una cascada específica de eventos que suceden de forma secuencial. El proceso se inicia con la invasión y penetración de células o grupos de células desde un tumor primario a través del endotelio de un vaso sanguíneo al torrente circulatorio <sup>143-145</sup>. Las células aisladas o grupos de células tumorales deben sobrevivir a las turbulencias de la circulación sanguínea y al sistema inmunitario del paciente, pudiendo alcanzar órganos distantes, donde estas células quedan atrapadas en los capilares sanguíneos de menor tamaño por efecto mecánico, habitualmente en puntos de bifurcación. Llegados a este punto las células pueden multiplicarse en los vasos sanguíneos o realizar un proceso extravasación o migración transendotelial para proliferar en el parénquima del órgano metastatizado (micrometastasis). Posteriormente se produce un proceso final de proliferación perivascular y neoangiogénesis que favorece el entorno para el desarrollo y crecimiento de la metastasis <sup>146</sup>.

Una particularidad en la patogénesis de las MCs que las diferencia con respecto a aquellas metástasis localizadas en otros órganos es el hecho que para penetrar en el parénquima cerebral éstas deben atravesar la barrera hematoencefálica. La barrera hematoencefálica separa el sistema nervioso central de la circulación sanguínea, mediante una barrera altamente selectiva que regula la difusión de la mayoría de moléculas entre cerebro y vasos sanguíneos. Ésta formada por células endoteliales, pericitos, astrocitos y una membrana basal producida por las células endoteliales y los pericitos. Destaca en su morfología la disposición de las células endoteliales que se hallan estrechamente unidas mediante uniones fuertes, a diferencia de las fenestraciones que presenta el endotelio extracraneal. Bajo condiciones fisiológicas se considera que moléculas superiores a 400 Da no pueden atravesar la barrera hematoencefálica <sup>147</sup>. Pese a este hecho, la barrera hematoencefálica no previene de la penetración al parénquima cerebral de las células metastásicas, que logran distender las uniones entre las células endoteliales <sup>147,148</sup>. La interacción de las células metastásicas en proliferación con la barrera hematoencefálica, modifica esta última, derivando en convertirse en una estructura vascular con composición y propiedades distintas de la barrera hematoencefálica, y variando su permeabilidad en función del crecimiento y desarrollo de las MC <sup>149,150</sup>.

Hipotéticamente cualquier tipo de cáncer tiene la capacidad biológica de producir MCs. No obstante, la mayoría de MCs son debidas a cáncer de pulmón, de mama, melanoma, cáncer renal y colorrectal, en orden descendiente de frecuencia <sup>140,151</sup>. Siendo esta proporción determinada por la incidencia global de cada tipo de cáncer y su capacidad de metastatizar al cerebro.

Alrededor del 50% de todas las MCs diagnosticadas corresponden a cáncer de pulmón, siendo el cáncer de pulmón la principal causa estimada de cáncer a nivel mundial en 2012 y el tercero en frecuencia global en España en 2017, así como el que más mortalidad provoca. El cáncer de mama, corresponde al cuarto cáncer en incidencia global en España en 2017, mientras que las MCs originarias del cáncer de mama son las MCs mas frecuentes en mujeres. A diferencia de las metástasis de cáncer de pulmón, las MCs del cáncer de mama se presentan de forma precoz muy raramente, siendo un hecho frecuente el diagnóstico de una MC muchos años después del diagnóstico primario. El melanoma corresponde a la tercera causa de MC, representando un porcentaje alrededor del 6-11% de todas las lesiones cerebrales metastásicas y como hecho interesante es el tumor más propenso a metastatizar en el cerebro <sup>149,152-154</sup>.

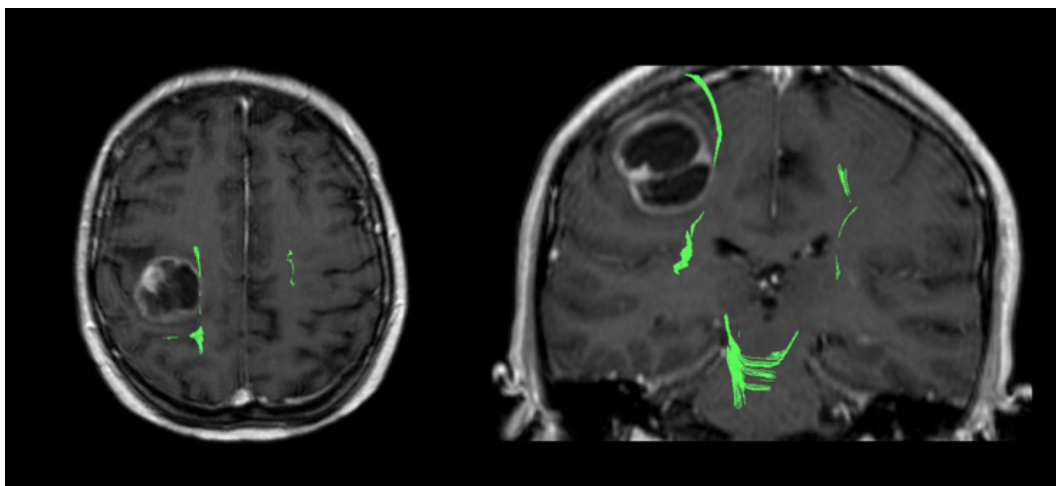
Estudios previos han estimado que del 2 al 15% de MCs se presentan en pacientes que no presentan un diagnóstico de cáncer o que éste no puede ser identificado. De ellos la mayoría acabarán en un futuro próximo siendo diagnosticados de cáncer de pulmón aunque se estima que entre un 15% al 35% de estos pacientes, pese a realizar todas las técnicas de cribado actuales, no se hallará un tumor primario hasta el estudio histológico de la muestra <sup>155</sup>.

Las metástasis a nivel intracraneal pueden manifestarse y afectar a los huesos de la calota craneal, a las meninges o al parénquima cerebral <sup>156,157</sup>. En adelante, en el presente trabajo nos referiremos únicamente a las MCs parenquimatosas.

Aunque destaca un porcentaje alto de pacientes con lesiones cerebrales múltiples al diagnóstico, entre un 40% a 60% de los casos la presentación de las metástasis intraparenquimatosas es como una lesión cerebral única <sup>154,158,159</sup>.

Las MCs, suelen localizarse en su mayoría en los hemisferios cerebrales (aproximadamente un 85% de ellas), suelen ser de localización cortico-subcortical, y suelen estar asociadas a un gran componente de edema vasogénico perilesional. Las MCs son habitualmente sintomáticas en el momento de su diagnóstico. Más de un 75% de pacientes tendrán algún signo neurológico en el transcurso de su enfermedad. No obstante, la sintomatología producida por las MCs es indistinguible de la producida por otras lesiones expansivas parenquimatosas. El síntoma más frecuente es la cefalea, seguida de los déficits neurológicos focales, que a su vez estos últimos pueden darse debido a la compresión de la lesión o su edema ejercida sobre áreas elocuentes o debido al daño cerebral causado por una presentación hemorrágica de la MC. Los pacientes afectados de MC también pueden presentar frecuentemente crisis comiciales y deterioro cognitivo <sup>160</sup>.





Imágenes de RMN potenciadas en T1 con administración de Gadolinio de un paciente con un tumor primario conocido y una metástasis de localización subcortical frontal derecha. En verde se muestra la reconstrucción tractográfica del tracto corticoespinal. Es notable la íntima relación del margen medial de la lesión con el tracto corticoespinal.

Los objetivos principales del tratamiento de las MCs son la obtención de un diagnóstico anatomopatológico, el alivio de los síntomas del paciente y lograr un control local de la enfermedad a largo plazo. El tratamiento disponible actualmente que mejor cumple estos objetivos es la cirugía. La resección quirúrgica de las metástasis permite la resolución del efecto de masa de la lesión mediante la resección completa o la citorreducción de la misma, mejorando de esta manera el estado neurológico y la supervivencia de los pacientes. Además la cirugía se asocia a una tasa de complicaciones y morbilidad asociada razonablemente baja. Por tanto el tratamiento de elección actualmente para el tratamiento de MCs únicas es la cirugía, seguida de radioterapia holocraneal, ya que la adición de esta técnica tras la cirugía ha demostrado un mejor control local de la enfermedad que el tratamiento quirúrgico aislado <sup>161</sup>.

Otros tratamientos disponibles como la radiocirugía, han demostrado su eficacia en el control local de la enfermedad y han demostrado resultados similares a la cirugía en cuanto a la supervivencia de los pacientes. Debido a la heterogeneidad de los pacientes con MCs, en ciertas situaciones, el tratamiento con radiocirugía estereotáxica resulta un tratamiento útil, debiéndose individualizar el tratamiento de cada paciente para optar por aquel tratamiento que ofrezca las mayores ventajas y menores inconvenientes en cada caso <sup>162,163</sup>.

Mientras que el tratamiento inicial con cirugía seguida de radioterapia holocraneal se plantea actualmente de forma más extendida en pacientes con buen estado general, con un tumor primario controlado y una metástasis única mayor de 3 cm de diámetro y accesible quirúrgicamente, la radiocirugía estereotáxica es una opción razonable e indicada para aquellos pacientes con MCs inferiores a 3 cm y/o quirúrgicamente inaccesibles o con un alto riesgo quirúrgico <sup>164-166</sup>. Por contra, la radiocirugía no está indicada en aquellos casos en que el diagnóstico histológico es obligatorio, y en aquellos pacientes que presentan una MC con gran efecto de masa, desplazamiento de la línea media y/o hidrocefalia. En otros escenarios posibles como pacientes con metástasis múltiples o en los que la MC se diagnostica de forma sincrónica con el tumor primario, la elección del tratamiento es un proceso más complicado y debe ser valorado individualmente, generalmente por un equipo multidisciplinar, para hallar el tratamiento más adecuado según las características específicas de cada paciente.

## Cavernomas

Los cavernomas cerebrales, también llamados angiomas cavernosos, son lesiones expansivas benignas extrínsecas de origen vascular y representan el 5-10% de las malformaciones vasculares del sistema nervioso central <sup>167,168</sup>. La prevalencia de los cavernomas en la población general varía de 0.4% a 0.9% según las diferentes series publicadas, destacando un porcentaje alto de pacientes - hasta el 19% de los pacientes con cavernomas - con angiomas cavernosos cerebrales múltiples, caracterizando una entidad clínica particular conocida como cavernomatosis cerebral múltiple <sup>167,169</sup>. Aunque la mayoría de estas lesiones aparecen de forma esporádica, se describe hasta un 10% a 15% de casos de cavernomatosis múltiple cerebral hereditaria, con una herencia autosómica dominante asociada a mutaciones en los genes *KRIT1*, *MGC4607* y *PDCD10* <sup>170</sup>. Además de la forma esporádica y la familiar, los cavernomas también pueden aparecer tras el tratamiento con radioterapia <sup>171,172</sup>.

Los cavernomas cerebrales están formados por agrupaciones o racimos de capilares sinusoides con una pared anormalmente fina y de crecimiento aberrante que se desarrollan en el interior del parénquima cerebral, sin participación ni infiltración del componente glial ni neuronal <sup>170,173,174</sup>. Como particularidad, en su estructura interna, estos sinusoides carecen de músculo liso y de elastina, hecho que les confiere una gran fragilidad y una tendencia a la ruptura y a la producción de sangrados <sup>175</sup>. A diferencia de otras malformaciones vasculares intracerebrales, como los aneurismas o las malformaciones arteriovenosas, los cavernomas son consideradas lesiones vasculares de bajo flujo y de baja presión <sup>176</sup>.

Los cavernomas pueden aparecer en cualquier localización de sistema nervioso central <sup>177</sup>. Aproximadamente el 80% de los cavernomas de localización cerebral se localizan a nivel supratentorial, mientras que el 20% de los cavernomas cerebrales se sitúan por debajo del tentorio, con una predilección estos últimos por localizarse a nivel de la protuberancia <sup>178</sup>. Con respecto a los cavernomas cerebrales supratentoriales, aproximadamente el 59% se sitúan a nivel cortical o subcortical <sup>179</sup>.

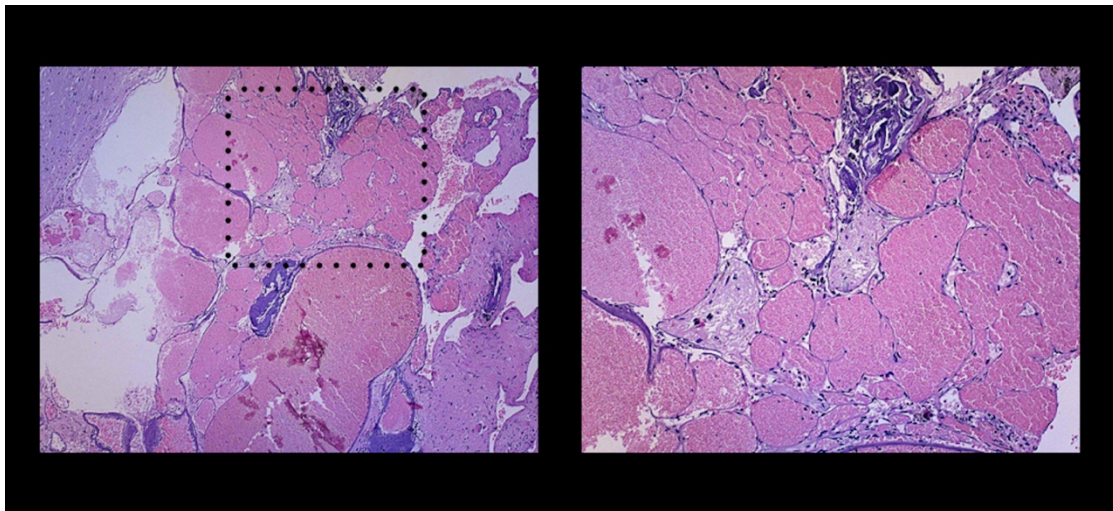


Imagen de microscopía de un cavernoma. En la imagen de la izquierda se muestran a 4 aumentos mientras que la imagen de la derecha se muestra a 10 aumentos la zona resaltada con un rectángulo punteado de la imagen de la izquierda. En ambas se observan múltiples vasos sinusoidales con paredes finas.

La presentación clínica de los cavernomas es altamente variable <sup>179-181</sup>. En algunas ocasiones los cavernomas son diagnosticados como un hallazgo casual durante la realización de pruebas complementarias solicitadas por otros motivos y los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante un periodo indeterminado durante el seguimiento clínico <sup>176,182</sup>. Sin embargo, con mayor frecuencia éstas lesiones cerebrales son diagnosticadas cuando el paciente presenta síntomas clínicos. El síntoma clínico inicial más frecuente y usualmente de presentación aislada (como único síntoma clínico) secundario a un cavernoma cerebral, son las crisis epilépticas. Un porcentaje de pacientes que varía del 23% al 70%, presentan crisis epilépticas al diagnóstico de un cavernoma cerebral, progresando a epilepsia resistente a fármacos en un 40% de los casos <sup>183</sup>. Otros síntomas que habitualmente padecen los pacientes secundarios a un cavernoma cerebral, por orden de frecuencia son, hemorragia cerebral, seguido de déficits de funciones neurológicas focales, cefalea y finalmente molestias inespecíficas <sup>184</sup>.

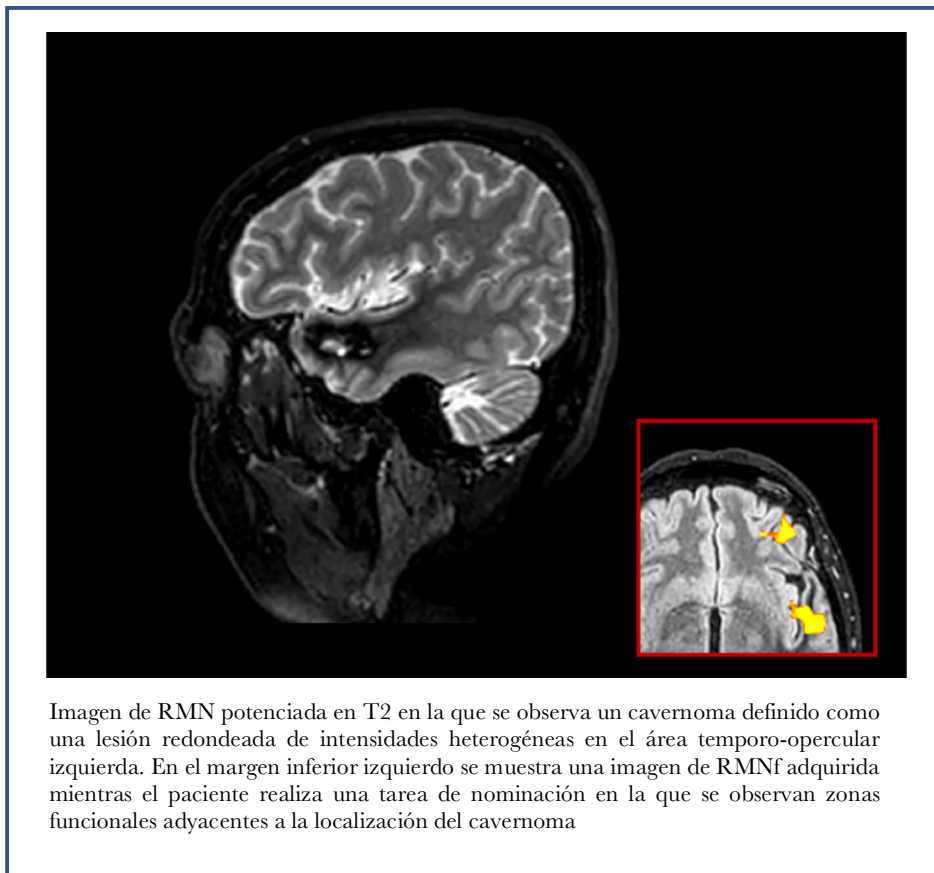
Aunque se consideran lesiones cerebrales benignas, la historia natural de estas malformaciones vasculares actualmente es impredecible, y está determinada por la tasa de hemorragias, la severidad de las crisis epilépticas, su refractariedad al tratamiento con fármacos antiepilépticos, y la severidad de los déficits neurológicos así como la discapacidad que estos provocan.

La hemorragia cerebral sintomática es la manifestación clínica más temida de los cavernomas cerebrales, y la principal razón para indicar su tratamiento <sup>185-187</sup>. La tasa de hemorragias para cavernomas cerebrales esporádicos varía entre 0.4% y 3.1% por año, y entre 4.3% y 6.5% por año en los casos de cavernomatosis familiar hereditaria <sup>184,188-192</sup>. La fragilidad estructural ya descrita de la pared de los cavernomas les confiere una tendencia a la ruptura y a la producción de episodios de sangrado y de resangrado. El riesgo anual de padecer una hemorragia para un paciente que previamente ya ha padecido una hemorragia secundaria a un cavernoma *roto* se estima alrededor del 22.9% <sup>193</sup>. No obstante, casi la totalidad de los cavernomas muestran signos de microhemorragias en las pruebas de neuroimagen <sup>171,194</sup>, aunque al no acompañarse de una clínica de nueva aparición y evolución aguda o subaguda no son consideradas como hemorragias agudas a efectos diagnóstico-terapéuticos <sup>195,196</sup>.

El diagnóstico de los cavernomas resulta más dificultoso que otras malformaciones neurovasculares debido a que los cavernomas son lesiones angiográficamente ocultas. Mediante una arteriografía cerebral completa convencional únicamente pueden detectarse la existencia de drenajes venosos anómalos (malformaciones del desarrollo venoso) que usualmente se asocian a los cavernomas, sin aportar más información sobre la lesión de interés, requiriéndose otras técnicas de neuroimagen para la realización del diagnóstico. La técnica más empleada para el diagnóstico de los cavernomas es la RMN siendo de utilidad las secuencias potenciadas en T1, T2, secuencias de eco de gradiente, y secuencias potenciadas en susceptibilidad paramagnética (SWI) <sup>195</sup>. La tomografía computarizada craneal, aunque es de gran utilidad en el ámbito de urgencias para evaluar la presencia de una hemorragia aguda ante una clínica sugestiva, tiene una sensibilidad muy limitada para la detección de cavernomas. En contraposición las secuencias de eco gradiente, potenciadas en T2 y las secuencias potenciadas en susceptibilidad paramagnética de RMN, tienen una sensibilidad excelente para el diagnóstico de cavernomas, aunque pueden sobreestimar el tamaño de la lesión debido al artefacto provocado por la hemosiderina <sup>194</sup>.

Característicamente estas lesiones se observan en la RMN como lesiones habitualmente redondeadas con un patrón reticulado formado por una mezcla de hipo e hiperintensidades en las secuencias potenciadas en T1 y T2, con un anillo característico más definido en las secuencias potenciadas en T2. A su vez, la secuencia potenciada en susceptibilidad paramagnética es superior a las secuencias potenciadas en gradiente de eco en el cribado de

cavernomas múltiples <sup>197</sup>. Otras técnicas de neuroimagen de utilidad son la RMNf, el DTI y tractografía en casos de cavernomas cerebrales profundos o en proximidad a áreas elocuentes.



El manejo clínico de los cavernomas está basado en la elección entre la observación y seguimiento clínico-radiológico o el tratamiento de la lesión <sup>198</sup>. Actualmente el tratamiento más efectivo y permanente para los cavernomas es la resección quirúrgica completa de la lesión extendiendo la resección también el ribete de hemosiderina circundante al cavernoma en caso de epilepsia resistente a fármacos <sup>199</sup>. Al enfrentarse a estas lesiones, el neurocirujano debe sopesar los riesgos del tratamiento frente al beneficio que el tratamiento quirúrgico puede aportar al paciente respecto a sus manifestaciones clínicas (control de las crisis epilépticas, reducción del efecto de masa de la lesión) y respecto a la prevención de nuevas hemorragias potencialmente graves. Mientras que el tratamiento de los cavernomas superficiales o subcorticales localizados en áreas no elocuentes no representan una gran dificultad, el tratamiento de estas lesiones cuando asientan en áreas elocuentes constituyen un gran reto. El tratamiento quirúrgico de lesiones en áreas cerebrales elocuentes, clásicamente, se ha asociado con un porcentaje alto de morbilidad e incluso mortalidad. Por este motivo la elección de realizar un tratamiento quirúrgico de los cavernomas en áreas elocuentes a nivel supratentorial

frente a la observación clínica es una elección controvertida, optándose en algunos casos a utilizar la radiocirugía como un tratamiento alternativo a la cirugía <sup>200</sup>.

## Estimulación eléctrica cerebral intraoperatoria para el tratamiento quirúrgico de lesiones expansivas extrínsecas.

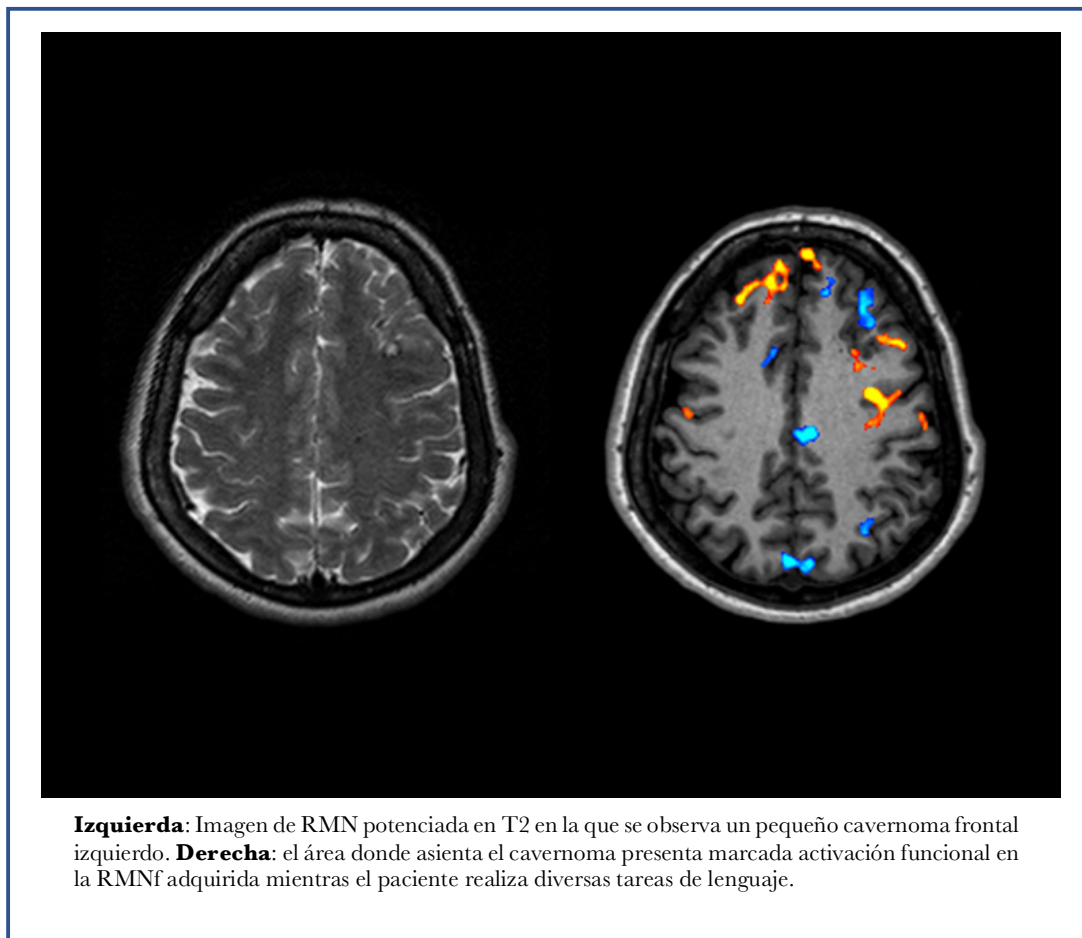
Las técnicas de EECI han demostrado sobradamente ser técnicas seguras y útiles durante la resección de lesiones tumorales en áreas elocuentes, minimizando los déficits neurológicos postoperatorios permanentes <sup>134</sup>. En otras palabras, han permitido reducir los riesgos y la morbilidad de la cirugía tumoral en áreas elocuentes. Consecuentemente, la exéresis tumoral quirúrgica sigue siendo generalmente el tratamiento de primera línea para los tumores cerebrales intrínsecos, aún cuando éstos asientan en áreas elocuentes.

Sin embargo existen escasos trabajos publicados que estudien la aplicación específica de las mismas técnicas para el tratamiento de lesiones extrínsecas como metástasis o cavernomas en áreas elocuentes, aun siendo también lesiones intraparenquimatosas y expansivas.

En contraposición a la práctica unanimidad existente sobre el uso de las técnicas de EECI en tumores intrínsecos, existe controversia en su uso concreto en metástasis y cavernomas. Aunque, algunos autores recomiendan su empleo durante la resección quirúrgica <sup>201-206</sup>, otros autores describen series de casos en que realizan resecciones de metástasis y cavernomas en



áreas elocuentes sin utilizar técnicas de mapeo cerebral o técnicas neurofisiológicas <sup>207-209</sup>. Por último, algunos autores consideran la localización en áreas elocuentes de estas lesiones como factor fundamental para variar la estrategia terapéutica. Estos autores abogan por el uso de otros planes de tratamiento (radiocirugía, observación clínica..) para lesiones que, de asentar en otra localización no elocuente, considerarían como tributarias a tratamiento cirugía como primera opción terapéutica <sup>210-212</sup>.



Tras evaluar la controversia existente en la literatura, emergen cuestiones que ponen en duda la eficacia de nuestras acciones en la práctica profesional diaria. ¿Tienen utilidad específica las técnicas de EECI en la resección de MC y cavernomas?, ¿Es útil el mapeo subcortical al tratarse de lesiones expansivas no infiltrantes?, ¿Tienen los pacientes intervenidos de MCs en áreas de

alta elocuencia una mala recuperación funcional?, ¿Pueden las técnicas de EECI reemplazarse por el uso intraoperatorio de pruebas de imagen como el DTI o la RMNf?

La falta actual de evidencia científica al respecto motiva la realización de este trabajo.



# HIPÓTESIS

1. Las técnicas de EECI utilizadas de forma racional e individualizada son de utilidad específica durante la resección de lesiones cerebrales expansivas de origen extrínseco localizadas en áreas elocuentes a nivel supratentorial.
2. El uso de un protocolo de abordaje funcional intraoperatorio permite la resección de lesiones cerebrales expansivas de origen extrínseco en áreas elocuentes con una baja incidencia de déficits neurológicos permanentes.

# **OBJETIVOS**

- 1- Evaluar la existencia de utilidad específica del protocolo individualizado de EECI para la resección de metástasis y cavernomas supratentoriales en áreas elocuentes.
- 2- Analizar el grado de resección conseguida en lesiones extrínsecas expansivas localizadas en áreas elocuentes supratentoriales utilizando el protocolo descrito.
- 3- Evaluar la incidencia de empeoramiento neurológico permanente del paciente tras la resección quirúrgica de lesiones extrínsecas expansivas supratentoriales en áreas elocuentes utilizando el protocolo descrito.
- 4- Analizar la seguridad del protocolo descrito aplicado para la resección de lesiones expansivas extrínsecas en áreas elocuentes, mediante el análisis de las complicaciones acontecidas.

# **RESULTADOS**





# ARTÍCULO 1

## **Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region**

---

Sanmillan JL; Fernández-Coello A, Fernández-Conejero I, Plans G,  
Gabarrós A

J Neurosurg. 2017 Mar;126(3):698-707

doi: 10.3171/2016.2.JNS152855

## Resumen

**OBJETIVOS:** Las MCs son el tumor maligno intracraneal más frecuentemente diagnosticado en adultos. El tratamiento quirúrgico de las MCs en áreas elocuentes plantea controversia y continua siendo un reto quirúrgico. Aunque las MCs no son lesiones de crecimiento infiltrativo, pueden localizarse y afectar a áreas elocuentes. El objetivo de este estudio es describir el papel de un abordaje funcional individualizado para el tratamiento quirúrgico de MCs localizadas en el área central.

**MÉTODOS:** Se analizaron 33 pacientes (19 varones y 14 mujeres) diagnosticados de MCs peri-rolándicas tratados quirúrgicamente en nuestro centro. Todos los paciente incluidos en el estudio fueron intervenidos quirúrgicamente siguiendo un protocolo de abordaje funcional individualizado, consistente en el uso de mapeo cerebral intraoperatorio y/o monitorización neurofisiológica, como asistencia durante la intervención quirúrgica con objeto de evaluar la funcionalidad del tejido cerebral adyacente a la metástasis. Se realizó un mapeo motor en todos los pacientes. Las funciones del AMS y el lenguaje fueron evaluados en 5 y 4 pacientes respectivamente. Se analizó la información clínica recogida al momento del diagnóstico, al alta hospitalaria, y a los seis meses de seguimiento.

**RESULTADOS:** El síntoma de presentación más frecuente fueron las crisis comiciales, seguidas de déficits motores. Se consiguió realizar una resección completa en 31 pacientes (93.9%). Ocurrieron 6 muertes durante el postoperatorio. Tras la intervención quirúrgica, 6 pacientes (18.2%) presentaron un empeoramiento clínico. De ellos 4 presentaron empeoramiento motor y 2 alteraciones sensitivas. Antes del tercer mes todos los pacientes que empeoraron experimentaron una recuperación completa. Excluyendo aquellos pacientes que fallecieron a consecuencia de una progresión de su enfermedad, el 88.9% de los pacientes obtuvieron una puntuación superior a 80% en la escala de *Karnofsky Performance Scale* a los seis meses de seguimiento. La supervivencia media de la serie a los seis meses de la cirugía fue de 24.4 meses.

CONCLUSIONES: El uso de las técnicas de EECI contribuye a mejorar la planificación quirúrgica de MCs en el área central facilitando la preservación de áreas elocuentes. El abordaje funcional individualizado permite realizar la resección máxima posible de forma segura de MCs en áreas de alta elocuencia, evitando nuevos déficits postoperatorios permanentes. Evitar déficits neurológicos permanentes es fundamental para la calidad de vida de los pacientes, especialmente para aquellos pacientes con una esperanza de vida superior al año.



## Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region

Jose L. Sanmillan, MD,<sup>1</sup> Alejandro Fernández-Coello, MD,<sup>1</sup> Isabel Fernández-Conejero, MD,<sup>2</sup> Gerard Plans, MD,<sup>1</sup> and Andreu Gabarrós, MD, PhD<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Neurosurgery and <sup>2</sup>Neurophysiology, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spain

**OBJECTIVE** Brain metastases are the most frequent intracranial malignant tumor in adults. Surgical intervention for metastases in eloquent areas remains controversial and challenging. Even when metastases are not infiltrating intraparenchymal tumors, eloquent areas can be affected. Therefore, this study aimed to describe the role of a functional guided approach for the resection of brain metastases in the central region.

**METHODS** Thirty-three patients (19 men and 14 women) with periolandic metastases who were treated at the authors' institution were reviewed. All participants underwent resection using a functional guided approach, which consisted of using intraoperative brain mapping and/or neurophysiological monitoring to aid in the resection, depending on the functionality of the brain parenchyma surrounding each metastasis. Motor and sensory functions were monitored in all patients, and supplementary motor and language area functions were assessed in 5 and 4 patients, respectively. Clinical data were analyzed at presentation, discharge, and the 6-month follow-up.

**RESULTS** The most frequent presenting symptom was seizure, followed by paresis. Gross-total removal of the metastasis was achieved in 31 patients (93.9%). There were 6 deaths during the follow-up period. After the removal of the metastasis, 6 patients (18.2%) presented with transient neurological worsening, of whom 4 had worsening of motor function impairment and 2 had acquired new sensory disturbances. Total recovery was achieved before the 3rd month of follow-up in all cases. Excluding those patients who died due to the progression of systemic illness, 88.9% of patients had a Karnofsky Performance Scale score greater than 80% at the 6-month follow-up. The mean survival time was 24.4 months after surgery.

**CONCLUSIONS** The implementation of intraoperative electrical brain stimulation techniques in the resection of central region metastases may improve surgical planning and resection and may spare eloquent areas. This approach also facilitates maximal resection in these and other critical functional areas, thereby helping to avoid new postoperative neurological deficits. Avoiding permanent neurological deficits is critical for a good quality of life, especially in patients with a life expectancy of over a year.

<https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2016.2.JNS152855>

**KEY WORDS** brain mapping; neurophysiological monitoring; brain metastases; eloquent area surgery; oncology

**B**RAIN metastases are the most frequent intracranial neoplasms in adults and are diagnosed in up to 40% of patients with a systemic tumor.<sup>15</sup> The rising incidence of brain metastases is due to better control of systemic disease and the development of new and powerful diagnostic tools that allow early and accurate diagnosis. However, because brain metastases carry a poor prognosis, prompt multidisciplinary treatment is mandatory.<sup>49</sup>

Resection followed by radiotherapy is currently the

most common treatment for solitary brain metastases and can provide excellent local tumor control<sup>15,18,30</sup>; however, as we will discuss further, when a metastasis involves the eloquent cortex, stereotactic radiosurgery (SRS) or whole-brain radiation therapy (WBRT) is preferred in some centers. It has been argued that treatment strategies should be individualized to the patient,<sup>1,49</sup> not least because besides surgery other treatment options exist, including SRS, chemotherapy, and effective supportive care. Optimal resec-

**ABBREVIATIONS** CST = corticospinal tract; DCS = direct cortical stimulation; DTI = diffusor tensor imaging; EBS = electrical brain stimulation; KPS = Karnofsky Performance Scale; MEP = motor evoked potential; SMA = supplementary motor area; SRS = stereotactic radiosurgery; TES = transcranial electrical stimulation; WBRT = whole-brain radiation therapy.

**SUBMITTED** December 6, 2015. **ACCEPTED** February 5, 2016.

**INCLUDE WHEN CITING** Published online April 29, 2016; DOI: 10.3171/2016.2.JNS152855.

tion can reduce mass effect, improve neurological status, and improve survival while retaining reasonably low morbidity rates.<sup>26,34</sup> Despite this, the surgical treatment of brain metastases located in eloquent areas remains controversial because surgery is challenging and there is a risk of new permanent neurological deficits in the postoperative period.<sup>9,25</sup> Consequently, brain metastases located in these areas have classically been approached with less-invasive treatment options.<sup>9</sup>

Brain metastases tend to be located in the cortical-subcortical junction and are surrounded by nontumoral white matter. The brain tissue around brain metastases, such as that located in an eloquent area, can be essential for neurological function and is often disrupted even during the resection of extraaxial tumors. We argue that neurological outcome could be improved after surgical treatment of brain metastases in eloquent areas by using a planned intraoperative functional approach for those tumors. Indeed, intraoperative brain mapping techniques have been demonstrated to be useful for the resection of intrinsic lesions. In a recent meta-analysis, the use of intraoperative stimulation brain mapping was associated with fewer late severe neurological deficits and more extensive resection in patients with high- and low-grade gliomas.<sup>8</sup> Furthermore, intraoperative brain mapping has been described as useful during the surgical resection of extraparenchymal lesions, such as arteriovenous malformations.<sup>14</sup>

Different neurophysiological techniques have been described to evaluate eloquent brain function intraoperatively. Since the first electrical brain stimulation (EBS) cases were reported by Penfield and Boldrey,<sup>31</sup> intraoperative EBS has evolved to become the gold standard for localizing and assessing function during surgery. A functional approach that uses intraoperative mapping techniques combined with neurophysiological monitoring allows the delimitation of cortical eloquent areas, as well as subcortical functional boundaries, and can help preserve both during tumor resection. However, although EBS techniques are recommended by some authors for the resection of metastases,<sup>16,40</sup> implementation is incompletely reported and its use remains poorly defined.

In the present article, we explain the surgical protocol for the functional approach that is applied at our institution, and we discuss the usefulness of functional assessment. We focus on our experiences with the resection of metastases in the eloquent brain areas of patients with single perirolandic metastases.

## Methods

### Patients

We retrospectively searched the tumor database of our institution for patients with centrally located, single parenchymal brain metastases who underwent resection with the assistance of intraoperative neurophysiological monitoring and/or brain mapping between 2003 and 2013. The search yielded 33 adults, each with a single brain metastasis that was located in the precentral gyrus, postcentral gyrus, or immediately adjacent to these locations. Patients were excluded if they underwent biopsy or had a metastasis smaller than 3 cm at its greatest diameter. All included patients had controlled extracranial disease, a life expect-

tancy longer than 6 months, and a preoperative Karnofsky Performance Scale (KPS) score greater than 70%.

Table 1 summarizes the patient characteristics. There were 19 men (57.6%) and 14 women (42.4%) with a mean age of 56.4 years (range 37–78 years). The mean preoperative KPS score was  $83.0\% \pm 9.83\%$ . Metastases originated from lung cancer (n = 17), breast cancer (n = 7), kidney cancer (n = 5), rectal cancer (n = 2), malignant melanoma (n = 1), and parotid gland cancer (n = 1). The initial clinical presentation was seizure (n = 13; 39.4%) or hemiparesis (n = 11; 33.3%) in most cases. Other presenting symptoms were headache (n = 3), sensory disturbances (n = 2), mild dysphasia (n = 1), and behavioral disturbances (n = 1). Two patients were asymptomatic at diagnosis.

Preoperative assessment was MRI with spectroscopy and diffusor tensor imaging (DTI) sequences. For those patients in whom, due to the size of the metastasis, classic anatomical language functional areas (e.g., Broca's and/or Wernicke's areas) were affected and in whom language was slightly impaired during clinical evaluation (e.g., impaired verbal fluency, impaired sentence repetition, or impaired object naming), we performed both preoperative functional MRI and neuropsychological evaluation. We also performed these 2 preoperative tests in those patients in whom the metastasis affected the posterior area of the superior frontal gyrus of the dominant hemisphere. Number counting, noun generation, and picture-naming tasks were performed by all patients during functional MRI and neuropsychological evaluation, and these were reproduced during surgery in awake mapping cases. All patients underwent postoperative gadolinium-enhanced MRI. Short-term follow-up was performed at the moment of hospital discharge. Cases were evaluated after surgery in a multidisciplinary team meeting, and periodic MR images were obtained during follow-up.

### Surgery

According to our institutional protocol based on European guidelines,<sup>41</sup> surgery followed by WBRT is recommended—and preferred to radiotherapy alone—for all patients who had a single, reachable brain metastasis greater than 3 cm at its greater diameter as well as good functional status and a controlled primary tumor, even if the patient was asymptomatic at the moment of diagnosis. The peculiarity of the patients included in our series is that they all had lesions located in a highly eloquent brain area. Therefore, instead of changing treatment to SRS because of the eloquence of the brain area, we offered all patients surgery with the intent to remove all of the lesion using a functional guided approach with intraoperative neurophysiological monitoring and/or brain mapping in order to attend to the affected structures in each patient and minimize the risk of permanent postoperative neurological deficit (Fig. 1).

Twenty-four patients (72.7%) with lesions surrounding the central sulcus underwent surgery while asleep, and 9 (27.3%) patients with lesions extending to and affecting dominant perisylvian areas (4 patients) or dominant supplementary motor areas (SMAs) (5 patients) underwent surgery under awake conditions. Awake surgery allowed intraoperative language assessment of the patients with tumors located in perisylvian areas. We also performed surgery under awake conditions to identify complex motor

TABLE 1. Demographic and clinical preoperative data

Characteristic	Value*
Sex	
Male	19 (57.6)
Female	14 (42.4)
Age, yrs	
Median	56.4
Range	37–78
Primary tumor location	
Lung	17 (51.5)
Breast	7 (21.2)
Kidney	5 (15.2)
Rectum	2 (6.1)
Melanoma	1 (3.0)
Parotid gland	1 (3.0)
Presenting symptoms	
Seizures	13 (39.4)
Hemiparesis	11 (33.3)
Headache	3 (9.1)
Sensory disturbances	2 (6.1)
Dysphasia	1 (3.0)
Behavioral disturbances	1 (3.0)
Asymptomatic	2 (6.1)

\* Data are presented as number of patients (%) unless otherwise stated.

movements and specific language function in the dominant SMA because damage to the SMA during the tumor approach or resection has been shown to cause permanent neurological deficits, especially when involving the SMA in the dominant hemisphere.<sup>13</sup> The surgical protocol used in our department is briefly outlined below.

#### General Surgical Considerations

Total intravenous anesthesia was performed using propofol (5–10 mg/kg/hour) and remifentanyl (0.01–0.03 µg/kg/minute). The use of muscle relaxants was avoided. Antibiotic prophylaxis was cefuroxime (1.5 g) administered 30 minutes before skin incision. Once the patient was anesthetized, the head was fixed to the operating table with a Mayfield 3-pin fixation device. The skin wound was injected with a local anesthetic solution composed of 0.5% bupivacaine and 2% lidocaine. Craniotomy was tailored with the help of a frameless neuronavigation system (Brainlab). Anticonvulsant therapy was administered preoperatively, intraoperatively, and postoperatively to all patients suffering seizures at presentation. Those patients who were eligible to undergo awake surgery were treated at least 1 week before surgery with anticonvulsant therapy. If stimulation-evoked seizures occurred during the procedure, iced Ringer's lactate was applied directly onto the brain cortex<sup>13,23,37</sup> and anticonvulsant therapy was initiated immediately and maintained during at least the postoperative period.

#### Asleep Surgery

Motor function in asleep patients was evaluated by mo-

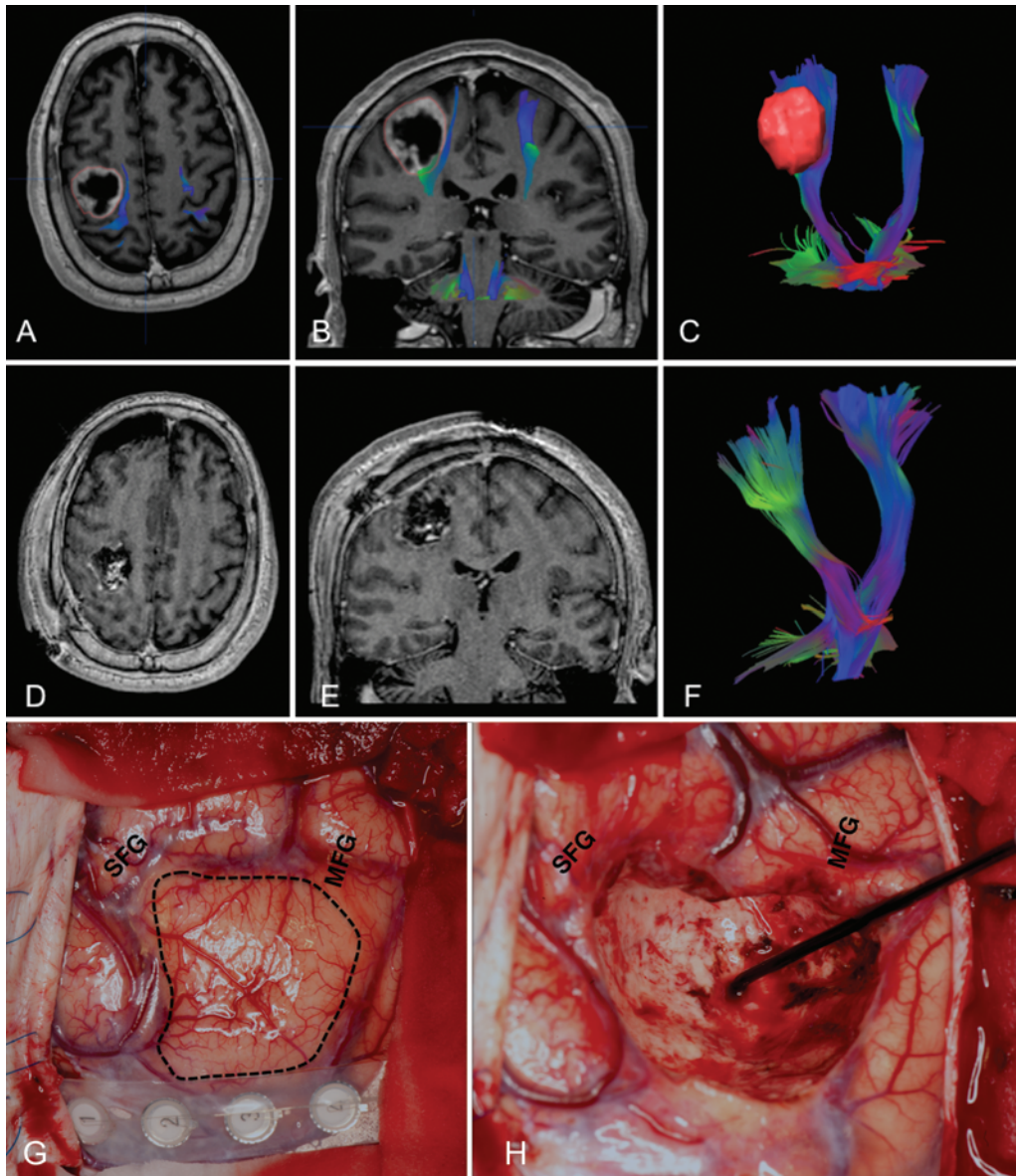
tor evoked potentials (MEPs). In patients under general anesthesia, MEPs were obtained after transcranial electrical stimulation (TES) and/or direct cortical stimulation (DCS) with a short train of stimuli.<sup>43</sup> For TES, scalp spiral “corkscrew” needles were placed on the measured sites over the motor cortex (International 10–20 electroencephalography system).<sup>42</sup> For DCS, a subdural grid of 8 contacts was placed over the sensorimotor cortex.

The stimulation parameters consisted of a short train of stimuli (3–5 pulses), each 500 µsec in duration, with a 4-msec interstimulus interval and intensities of up to 150 mA for TES and 20 mA for DCS. MEPs were recorded from bilateral muscles, including the extensor digitorum communis, abductor pollicis brevis, tibialis anterior, and abductor hallucis. This allowed monitoring of the functional integrity of the corticospinal tract (CST) and specific muscles based on the tumor location and its relation to the surrounding eloquent cortex. A pair of subdermal needles was inserted into each muscle to record the MEPs.<sup>22</sup> In supratentorial surgeries, MEPs elicited by DCS were preferable because they are more focal than TES and do not risk stimulating deeper than the cortical-subcortical level. Once the dura mater was opened, a strip electrode with 8 contacts (each 4 mm in diameter and with interelectrode distance of 10 mm) was placed over the sensorimotor cortex. Functional localization of the central sulcus was done by recording the N20–P20 phase reversal somatosensory evoked potentials with a subdural grid.<sup>5,35</sup> The electrode selected from the grid to elicit MEPs was the one that produced the highest amplitude response with the lowest intensity of stimulation. MEPs were continuously recorded through the surgical procedure.

A neuronavigation system was used to locate the lesion. The same stimulation parameters were used for brain mapping (electrical identification of motor cortical areas or subcortical motor tracts). A hand-held monopolar electrode was used, with anodal and cathodal stimulation used for cortical and subcortical mapping, respectively. Cortical mapping was used to identify functional and nonfunctional cortical areas around the lesion and to perform safe corticotomy without damaging the motor cortex. When a functional area was stimulated with the electrode, the neurophysiologist recorded the MEPs and advised the surgeon about the functionality of the area, the stimulated muscle or muscles, and the intensity of the stimulus required to elicit the response.

Corticotomy was performed in a noneloquent cortical area and directed toward the lesion. Total en bloc microsurgical resection was performed whenever possible. During the procedure, if proximity to a motor pathway was suspected, subcortical monopolar stimulation was performed to provide feedback about proximity to the CST. This was performed starting at 15 mA, which has been shown to be a safe threshold.<sup>28</sup> If MEPs were registered, decreasing intensity stimulations were done at the same subcortical area until MEPs were no longer registered. When a positive MEP response was found at 5 mA, the critical proximity to the functional pathway was assumed and extreme caution was taken during resection in this area to avoid damaging the surrounding brain parenchyma. Once total macroscopic resection was completed, we used transcranial, cortical, and subcortical





**FIG. 1.** **A:** Axial T1-weighted MR image obtained after gadolinium administration, demonstrating a subcortical lesion in the right frontal lobe with peripheral contrast enhancement allocated in the middle frontal gyrus immediately anterior to the right motor cortex. **B:** The proximity and relationship is noted between the deep surface of the lesion and the descending fibers of the right motor pathway when observed in the coronal plane. **C:** DTI sequence with 3D reconstruction of the motor pathways and volumetric reconstruction of the lesion. Note the displacement and distortion of the right motor tract caused by the tumor. **D and E:** Postoperative T1-weighted MR images after gadolinium administration in the axial (D) and coronal (E) planes, showing the total resection of the lesion. **F:** Postoperative DTI sequence with 3D reconstruction of the motor pathways, showing the distortion of the right motor tract after the surgery. The patient presented with postoperative worsening of the preoperatively existing left-arm paresis without developing any new motor deficit. **G:** Intraoperative photograph showing the 8-contact electrode strip placed over the motor cortex. The electrode strip elicited a motor response in the proximal muscles of the left inferior limb when Electrodes 1 or 2 were stimulated and a motor response of the left hand when Electrode 3 was stimulated. The *dotted line* demarcates the area selected for corticotomy. The area was demarcated after the nonfunctionality of the area was checked with cortical motor mapping using a hand-held monopolar electrode. **H:** Intraoperative photograph obtained once the metastasis resection was finished. Subcortical mapping with a hand-held monopolar electrode is performed during resection and when resection is finished to assess the functionality and the distance of the corticospinal tract in the areas where close proximity to the corticospinal tract is suspected. MFG = middle frontal gyrus; SFG = superior frontal gyrus. Figure is available in color online only.

stimulation at the resection margins to check the anatomical-functional integrity of the motor function network<sup>11</sup> and predict the patient's postoperative clinical status and recovery (Fig. 1).

#### Awake Surgery

In cases where tumors affected dominant perisylvian structures or dominant-sided SMAs, we used an awake mapping procedure during resection to identify language

and complex motor function sites. Just before opening the dura mater, we administered mannitol, discontinued sedatives, and woke the patient. After opening the dura mater, a bipolar electrode Ojemann cortical stimulator (Radionics, Inc.) with an interelectrode distance of 5 mm was used to stimulate the brain. The electrode was set to deliver a biphasic current with a 60-Hz pulse frequency and a 1-msec single-pulse phase duration. The duration of each stimulation was 3 seconds in all cases.

Brain mapping began with stimulation of the facial area of the motor cortex in order to set the stimulation parameters by eliciting speech arrest; testing started with an intensity of 1 mA and progressively increased by 0.5-mA increments until the desired response was evoked. The smallest intensity that provoked speech arrest while the patient performed a counting task was used during cortical mapping. The sensorimotor cortex was stimulated when the extension of the tumor also affected those functional areas. A numbered sterile plastic label was placed in locations where movement or sensory response was elicited. After sensorimotor stimulation, perisylvian structures or the dominant superior frontal gyrus was stimulated using the same intensity. Language function was tested while the patient performed the picture-naming task during brain stimulation.<sup>13,23</sup> To monitor SMA function, in cases in which this is required, the patient performed 2 complex motor tasks. The first task was the finger-to-thumb task, which was performed with both hands consecutively in a complex, self-paced sequence beginning with the little finger and followed by the middle finger, ring finger, and finally the index finger opposition. The second task was the bimanual hand coordination task, which consisted of flexion and extension of both hands with a phase shift of 180° between them.<sup>13,23,39</sup> The verb generation task was used to explore the language function of the SMA.<sup>4,6,20</sup> When a functional SMA area was stimulated, it elicited a response that consisted of a blockade in the execution of language or SMA-required tasks. For the language assessment, we considered semantic and phonemic paraphasia, speech arrest, anomia, perseverations, or articulatory disorders as positive mapping responses. At least 2 of 3 positive stimulations were required to consider an area as functional in all mapping modalities. When a site was considered functional, it was marked with a numbered plastic label.

Nonlabeled areas were selected to approach the lesion, which was assisted by demarcation by the neuronavigation system. During microsurgical resection, motor control of the subcortical function around the tumor was assessed by continuous movement requests, and subcortical language or SMA function was monitored by continuous execution of the specific tests mentioned above. Alteration of any function during resection of the tumor margins obligated the neurosurgeon to stop resection and confirm the findings by subcortical stimulation. When a subcortical pathway was identified, great care was taken during further dissection of the tumor wall at this site, with particular attention given to avoiding damage to the surrounding brain; however, we still aimed to achieve a total en bloc microsurgical resection whenever possible. Once the lesion was totally removed, the patient was anesthetized using a laryngeal mask and surgical closure was performed.

## Statistical Analysis

Descriptive analysis of the clinical data was done at baseline, in the postoperative period, and during follow-up. We used paired t-tests to compare preoperative KPS scores with postoperative KPS scores and compare postoperative KPS scores with follow-up KPS scores (measured at 6 months). Spearman's correlation test was used to compare preoperative and postoperative KPS scores with the survival period. A significance level of 5% was accepted for the comparisons.

For comparison of outcomes, patients were stratified into 3 groups by postoperative KPS score, as follows: Group 1, KPS Score 0% to 40% and unable to care for self; Group 2, KPS Score 50% to 70%, unable to work, and varying amount of assistance needed; and Group 3, KPS Score 80% to 100% and able to carry out normal activity and work. Kaplan-Meier survival curve analyses were done to show differences in survival among the groups. We used IBM SPSS (version 21.0; IBM Corp.) to perform the statistical analyses.

## Results

The use of a functional guided approach by means of brain stimulation was used to guide the corticotomy and the limits of the resection in all cases.

A postoperative gadolinium-enhanced, T1-weighted MRI scan revealed the total removal of the tumor in 31 patients (93.9%). In 2 patients, total resection was not achieved. Each patient had a metastasis of the motor area and demonstrated functional parenchyma attached to the tumor during intraoperative functional assessment. The neurophysiologist reported a significant decrease in MEPs during tumor capsule manipulation. Subcortical stimulation revealed a positive MEP response at 5 mA. These 2 patients presented with postoperative moderate-to-severe hemiparesis that resolved within 3 months. After WBRT, no relapse was found in these 2 patients. In total, 28 patients (84.8%) received WBRT after surgery. One patient did not receive WBRT due to early death, and 4 patients did not receive WBRT due to bad performance status prior to radiotherapy. These 4 patients did not receive WBRT due to bad clinical status secondary to systemic progression of their primary tumor. All 4 patients had a survival period less than 4 months. There were 3 patients with local relapse of the tumor (9.0%), and stereotactic fractionated radiotherapy was applied to all relapsed metastases.

Postoperatively, 27 patients (81.8%) showed improvement or no change in their initial symptoms. However, 6 patients (18.2%) showed a clinical worsening after surgery, 4 patients with preexisting weakness developed a worsening in their paresis, and 2 patients developed new sensory disturbances. All 6 new neurological deficits were transitory, with total recovery within 3 months in all cases (Table 2).

After 6 months of follow-up, 6 patients died. In 5 patients, death was due to systemic progression of the primary tumor. However, 1 patient died following accidental vascular damage during surgery, which led to venous infarction, edema, intracranial hypertension, and death on postoperative Day 3.

One intraoperative partial motor seizure occurred (3%)

TABLE 2. Patient clinical data

Patient No.	Brain Metastasis Location*	Greatest Diameter (mm)	Presentation Symptoms	Awake vs Asleep Mapping	Functions Assessed During Surgery	Intraoperative Seizures	Amount of Resection Achieved	Postoperative Functional Impairment
1	SMA	33	Seizures	Awake	Motor, sensory & SMA	NA	Total	NA
2	SMA	30	Headache	Awake	Motor, sensory & SMA	NA	Total	NA
3	Motor cortex	30	Headache	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
4	Sensory cortex	30	Asymptomatic	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
5	Sensory cortex	64	Seizures	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
6	Sensory cortex	32	Seizures	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
7	Sensory cortex	33	Sensory disturbances	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
8	Motor cortex	35	Dysphasia	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
9	Sensory cortex	39	Seizures	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
10	Sensory cortex	31	Asymptomatic	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	New sensory disturbances
11	SMA	35	Weakness	Awake	Motor, sensory & SMA	NA	Total	Severe weakness
12	Motor cortex	47	Weakness	Awake	Motor, sensory & language	NA	Total	Severe weakness
13	Motor cortex	30	Seizures	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
14	Sensory cortex	37	Seizures	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
15	SMA	64	Seizures	Awake	Motor, sensory & SMA	NA	Total	NA
16	SMA	38	Seizures	Awake	Motor, sensory & SMA	NA	Total	NA
17	Motor cortex	42	Seizures	Awake	Motor, sensory & language	NA	Total	NA
18	Motor cortex	40	Seizures	Awake	Motor, sensory & language	NA	Total	NA
19	Motor cortex	46	Behavioral disturbances	Asleep	Motor & sensory	Partial motor seizure	Total	NA
20	Motor cortex	38	Seizures	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
21	Motor cortex	37	Weakness	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	New sensory disturbances
22	Sensory cortex	37	Seizures	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
23	Motor cortex	63	Weakness	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
24	Motor cortex	30	Weakness	Asleep	Motor & sensory	NA	Subtotal	Severe weakness
25	Motor cortex	32	Headache	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
26	Motor cortex	30	Seizures	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
27	Motor cortex	37	Weakness	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
28	Motor cortex	48	Weakness	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
29	Motor cortex	32	Weakness	Asleep	Motor & sensory	NA	Subtotal	Severe weakness
30	Motor cortex	37	Weakness	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
31	Motor cortex	40	Sensory disturbances	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
32	Sensory cortex	48	Weakness	Asleep	Motor & sensory	NA	Total	NA
33	Motor cortex	50	Weakness	Awake	Motor, sensory & language	NA	Total	NA

NA = not applicable.

\* Because metastases are usually subcortical lesions, we classified the location of the metastasis as the motor cortex, sensory cortex, or SMA depending on which cortex was intersected by the line describing the shorter distance from the metastasis to the brain surface.



**TABLE 3. Surgical results**

Characteristic	No. (%)
Resection	
Total	31 (93.9)
Subtotal	2 (6.1)
Surgical complications	
Intraop seizure	1 (3)
Other major complications	1 (3)
Mortality	
Periop*	1 (3)

\* Perioperative mortality occurred during hospital admission.

and was stopped with the application of cold Ringer’s lactate onto the brain cortex. The intraoperative seizure did not impede the neurophysiological monitoring and the total removal of the metastasis. The patient received anticonvulsant medication and was asymptomatic after surgery without any further seizures (Table 3). Two patients who had seizures as a presenting symptom required control of the partial seizures with anticonvulsant therapy during hospitalization. None of these patients presented new postoperative transient or permanent neurological deficits.

The overall mean postoperative KPS score was 81.5% (median 90%), which was comparable to the mean preoperative KPS score of 83.0% ( $p = 0.60$ ). At 6 months after surgery, 17 patients showed an improvement in KPS score compared with the postoperative evaluation (Table 4). The median preoperative KPS score was 80%, while the median postoperative KPS score and median KPS score at 6 months of follow-up was 90% in both cases. Of the total patients included in the series, 15 (45.4%) patients were asymptomatic and 24 (72.7%) had a KPS score greater than 80% at 6 months. At 6 months of follow-up, 88.9% of the patients who survived had a KPS score greater than 80%.

The mean survival period of our series was 24.4 months. However, patients who worsened postoperatively had a mean survival of 13.5 months. Survival showed a statistically significant positive correlation with postoperative KPS ( $r_s = 0.345$ ;  $p < 0.05$ ) (Fig. 2).

## Discussion

Advances in the diagnosis and treatment of various cancers have resulted in the improvement of patient survival. However, there has been a concurrent increase in the incidence of brain metastases, which are now the most frequent intracranial malignant tumor of adults. In 1990, Patchell et al. published a study in which they demonstrated the superiority of surgery followed by WBRT for the treatment of solitary brain metastasis compared with WBRT alone, effectively increasing the mean survival of patients from 15 to 40 weeks.<sup>30</sup> Level I evidence-based data also indicate that resection followed by postoperative WBRT is superior to WBRT alone.<sup>18</sup> Therefore, resection of a single metastasis is considered the standard treatment for patients with an accessible lesion, good functional status, and absent or controlled extracranial disease.<sup>24–26,41</sup>

Today, the debate has moved from the question of

**TABLE 4. Patient distribution according to KPS**

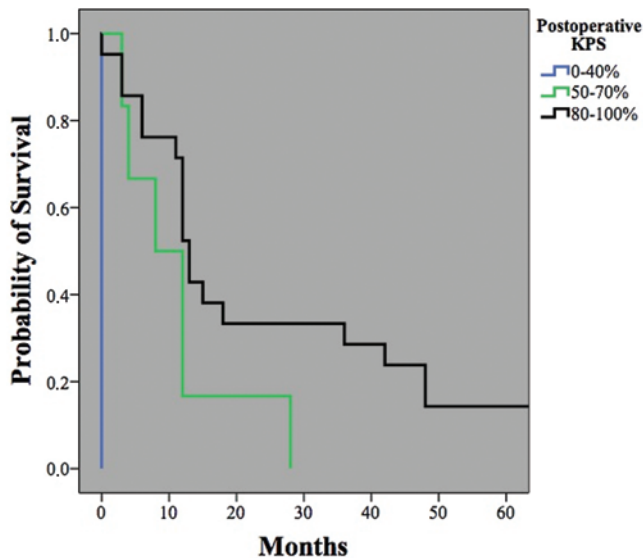
KPS Score	No. of Patients (%)
Preop KPS score	
0%–40%	0 (0)
50%–70%	0 (0)
80%–100%	33 (100)
Postop KPS score	
0%–40%	1 (3.0)
50%–70%	7 (21.2)
80%–100%	25 (75.8)
6-mo follow-up KPS score	
0%–40%	7 (21.2)
50%–70%	2 (6.1)
80%–100%	24 (72.7)

whether resection is appropriate to the question of how to best deal with lesions located in or affecting sites of high eloquence, such as the central region. Moreover, most brain metastases are located at the gray matter–white matter junction, and corticotomy is required to approach them; as they are frequently located in the rolandic region, it is necessary to establish the safest treatment option for central region metastases.<sup>32</sup> Due to the proximity of these tumors to the primary motor cortex, primary sensory cortex, and motor and sensory pathways, great care must be taken to prevent the development of new and permanent sensorimotor deficits after surgery. Furthermore, depending on the tumor volume, other cognitive functions could be impaired during resection, including language.

For these reasons, some authors have advocated the use of SRS as an alternative treatment to surgery.<sup>21,44</sup> Nevertheless, SRS has some limitations and disadvantages of its own in the treatment of brain metastases. For example, SRS does not relieve the symptoms caused by the mass effect of the tumor, edema, or hydrocephalus, does not provide a histopathological diagnosis of the lesion, and larger tumor volumes are associated with less satisfactory outcomes.<sup>18,21</sup> Furthermore, among patients treated with SRS, Williams et al. reported the development of new motor deficits in more than 11% of patients and emphasized the increased risk of treatment-related complications when lesions involved functional brain regions.<sup>47</sup> However, only a few researchers have analyzed the role of surgery for brain metastases located in the central region.<sup>10,25,45,46</sup> To the best of our knowledge, the present series is the largest to describe and analyze the results of surgical treatment for such tumors.

In 2011 Walter et al. described 20 patients suffering from single subcortical metastases in the central region who were surgically treated with the aid of continuous neurophysiological monitoring.<sup>45</sup> Gross-total resection was achieved in 95% of patients, and although 3 patients suffered a postoperative worsening of hemiparesis, this was transient in 2 patients. Walter et al. presented similar results to ours at 6-month follow-up, with 10 patients improving in the 6 months after the operation and 12 (66.7%) patients having a KPS score greater than 70%.

Recently, Kellogg et al. reported on 17 patients with cerebral metastases within the precentral gyrus who were



**FIG. 2.** Kaplan-Meier curve showing the differences in survival related to postoperative KPS among the patients during a period of 5 years. Postoperative KPS was measured at the moment of hospital discharge. Figure is available in color online only.

surgically resected without cortical mapping or stimulation.<sup>25</sup> The safest noneloquent route to the lesion and location for corticotomy were anatomically established intraoperatively by employing neuronavigation. Kellogg et al. reported good results with gross-total resection in all patients, improved paresis in 13 patients, and new postoperative hemiparesis that resolved partially within 3 months in 1 patient. No data on tumor relapse were available.

Image guidance during the resection of metastases could be used as an alternative to our approach, but this would be less accurate because it relies on images obtained prior to surgery that could be subject to brain shift.<sup>17</sup> Intraoperative brain shift—which can follow dural opening, use of mannitol or hypertonic saline, CSF drainage, or tumor resection—can be as large as 2.4 cm during tumor surgery.<sup>27,33</sup> Furthermore, the use of functional MRI in localizing eloquent areas has limitations, with false positives and false negatives being reported due to tumor metabolism and edema.<sup>23,36</sup>

In our view, the safest, most reliable method to localize eloquent brain areas, and thus to avoid damage to them during surgery, is to perform a patient-tailored functional guided approach that combines intraoperative mapping techniques with neurophysiological monitoring.<sup>7</sup> Together, these techniques not only provide the surgeon with information of the functionality of the underlying tissue, but they also provide the ability (e.g., by subcortical monopolar stimulation mapping) to assess the subcortical distance to the motor function pathway. Indeed, Nossek et al. compared the thresholds of subcortical monopolar mapping (a train of 5–7 stimuli, pulse duration 0.5 msec, 300 Hz) to navigation with brain shift correction by intraoperative ultrasonography. They showed a linear correlation between the distance to the CST and the threshold of subcortical stimulation producing a motor response, with a relationship of 0.97 mA for every 1 mm of brain tissue.<sup>28</sup> This corresponds to our rule of thumb that 1 mA was equivalent to

1 mm. This linear correlation between stimulus intensity (train of 5 stimuli, pulse duration 0.2 msec, 500 Hz) and distance was also recently postulated by Ohue et al., who analyzed the distance of the postoperative resection cavity to the imaged CST on early postoperative DTI MRI.<sup>29</sup>

EBS techniques performed by a trained team have been proven safe. In our series, we considered the single reported intraoperative seizure to be a mild surgical complication because it was elicited by electrical stimulation of the cerebral cortex, even though the application of cold Ringer's lactate terminated the seizure immediately. The reported seizure did not result in any other consequences and surgery continued without further problems. Therefore, consistent with previous reports, the EBS technique permitted the exact localization of function at the cortical and subcortical levels in order to establish a safe approach route to the lesion, thereby facilitating safer resection in eloquent areas. Moreover, these techniques allowed for the integrity of anatomical-functional networks to be tested and confirmed after removal of the tumor.<sup>12</sup>

Metastases are not sharply delimited from the surrounding tissue as previously believed. Also, aggressive tumor metastases can infiltrate noncancerous cerebral parenchyma to a maximum depth of 1 to 3 mm,<sup>3</sup> exhibiting tongue-like expansion into the adjacent brain tissue that can lead to local recurrence in up to 59% of cases, despite gross-total macroscopic resection.<sup>19</sup> Yoo et al. extended resection to a depth of 5 mm after complete microsurgical resection of the metastases located in nonfunctional areas and compared them with a group in which resection was not extended and achieved significantly improved local tumor control.<sup>48</sup> Unless supramarginal resection is not an appropriate strategy for lesions located in eloquent brain areas, EBS could provide continuous feedback of the subcortical functional pathway during supramarginal resection of a noneloquent lesion when the resection reaches an eloquent area. Without the safeguards offered by EBS, the risk of unsuspected permanent neurological deficit is likely to be prohibitively high in eloquent areas.<sup>19</sup>

When we analyzed the correlation between preoperative functional status and the survival period it did not reach statistical significance, probably due to our selection process. Many authors have previously demonstrated a relationship between preoperative functional status and survival time, as well as the real impact of preoperative KPS on clinical outcomes.<sup>2,24,38,41</sup> For that reason, we excluded patients whose KPS functional status was less than 70%. Therefore, we only included patients with a high preoperative functional status. Despite this, we did find a statistically significant correlation with postoperative functional status itself and the survival period. Although the functional status of most patients improved during the follow-up period, a decrease in the postoperative status alone was associated with a negative impact on survival.

We must keep in mind that the majority of patients will die due to the progression of their primary tumor, and that a decrease in the postoperative functional status could leave the patient in a situation of dependency or decrease the treatment options available for the primary tumor. Indeed, bad functional status after surgery could mean that the patient would not be suitable for postoperative systemic therapy, which would significantly affect survival.<sup>2</sup>

Therefore, all reasonable efforts must be directed toward the avoidance of permanent deterioration postoperatively. The implementation of a patient-tailored functional approach to surgery for metastases of the central region offers clear advantages in the treatment of brain metastases, and is currently the most reliable method for avoiding permanent neurological deficits.

## Conclusions

Intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring by a trained team during the resection of central-region metastases is a safe procedure that can improve surgical planning. These techniques allow the surgeon to reach the lesion and perform maximal resection while avoiding structural damage to eloquent areas and preserving crucial functional parenchyma. In turn, this reduces the chance of permanent neurological deficit and improves the functional outcome of the patient.

## References

- Al-Shamy G, Sawaya R: Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. **J Neurooncol** **92**:275–282, 2009
- Arita H, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Sumi M, Shibui S: Risk factors for early death after surgery in patients with brain metastases: reevaluation of the indications for and role of surgery. **J Neurooncol** **116**:145–152, 2014
- Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, Twijnstra A, Dirx MJM, Debougnoux-Huppertz RMTL, et al: A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **66**:187–194, 2006
- Catani M, Mesulam MM, Jakobsen E, Malik F, Martersteck A, Wieneke C, et al: A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. **Brain** **136**:2619–2628, 2013
- Cedzich C, Taniguchi M, Schäfer S, Schramm J: Somatosensory evoked potential phase reversal and direct motor cortex stimulation during surgery in and around the central region. **Neurosurgery** **38**:962–970, 1996
- Chang EF, Raygor KP, Berger MS: Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons. **J Neurosurg** **122**:250–261, 2015
- Fernández Coello A, Moritz-Gasser S, Martino J, Martinoni M, Matsuda R, Duffau H: Selection of intraoperative tasks for awake mapping based on relationships between tumor location and functional networks. **J Neurosurg** **119**:1380–1394, 2013
- De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS: Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. **J Clin Oncol** **30**:2559–2565, 2012
- Dea N, Borduas M, Kenny B, Fortin D, Mathieu D: Safety and efficacy of Gamma Knife surgery for brain metastases in eloquent locations. **J Neurosurg** **113** (Suppl):79–83, 2010
- Duffau H: Recovery from complete hemiplegia following resection of a retrocentral metastasis: the prognostic value of intraoperative cortical stimulation. **J Neurosurg** **95**:1050–1052, 2001
- Duffau H, Capelle L, Sichez J, Faillot T, Abdenour L, Law Koune JD, et al: Intra-operative direct electrical stimulations of the central nervous system: the Salpêtrière experience with 60 patients. **Acta Neurochir (Wien)** **141**:1157–1167, 1999
- Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez JP, Van Effenterre R, et al: Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **76**:845–851, 2005
- Gabarrós A, Martino J, Juncadella M, Plans G, Pujol R, Deus J, et al: [Intraoperative identification of the supplementary motor area in neurooncological surgery.] **Neurocirugia (Astur)** **22**:123–132, 2011 (Span)
- Gabarrós A, Young WL, McDermott MW, Lawton MT: Language and motor mapping during resection of brain arteriovenous malformations: indications, feasibility, and utility. **Neurosurgery** **68**:744–752, 2011
- Gates M, Alsaidi M, Kalkanis S: Surgical treatment of solitary brain metastases. **Prog Neurol Surg** **25**:74–81, 2012
- Grant GA, Farrell D, Silbergeld DL: Continuous somatosensory evoked potential monitoring during brain tumor resection. Report of four cases and review of the literature. **J Neurosurg** **97**:709–713, 2002
- Garber ST, Jensen RL: Image guidance for brain metastases resection. **Surg Neurol Int** **3** (Suppl 2):S111–S117, 2012
- Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, et al: The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. **J Neurooncol** **96**:33–43, 2010
- Kamp MA, Dibué M, Niemann L, Reichelt DC, Felsberg J, Steiger HJ, et al: Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas. **Acta Neurochir (Wien)** **154**:1981–1986, 2012
- Kronfeld-Duenias V, Amir O, Ezrati-Vinacour R, Civier O, Ben-Shachar M: The frontal aslant tract underlies speech fluency in persistent developmental stuttering. **Brain Struct Funct** **221**:365–381, 2016
- Luther N, Kondziolka D, Kano H, Mousavi SH, Flickinger JC, Lunsford LD: Motor function after stereotactic radiosurgery for brain metastases in the region of the motor cortex. **J Neurosurg** **119**:683–688, 2013
- MacDonald DB, Skinner S, Shils J, Yingling C: Intraoperative motor evoked potential monitoring—a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. **Clin Neurophysiol** **124**:2291–2316, 2013
- Martino J, Gabarrós A, Deus J, Juncadella M, Acebes JJ, Torres A, et al: Intraoperative mapping of complex motor function in the superior frontal gyrus. **Neuroscience** **179**:131–142, 2011
- Mintz A, Perry J, Spithoff K, Chambers A, Laperriere N: Management of single brain metastasis: a practice guideline. **Curr Oncol** **14**:131–143, 2007
- Kellogg RG, Munoz LF: Selective excision of cerebral metastases from the precentral gyrus. **Surg Neurol Int** **4**:66, 2013
- Mut M: Surgical treatment of brain metastasis: a review. **Clin Neurol Neurosurg** **114**:1–8, 2012
- Nabavi A, Black PM, Gering DT, Westin CF, Mehta V, Pergolizzi RS, et al: Serial intraoperative magnetic resonance imaging of brain shift. **Neurosurgery** **48**:787–798, 2001
- Nossek E, Korn A, Shahar T, Kanner AA, Yaffe H, Marcovici D, et al: Intraoperative mapping and monitoring of the corticospinal tracts with neurophysiological assessment and 3-dimensional ultrasonography-based navigation. Clinical article. **J Neurosurg** **114**:738–746, 2011
- 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
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. **N Engl J Med** **322**:494–500, 1990



31. Penfield W, Boldrey E: Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. **Brain** **60**:389–443, 1937
32. Peretti-Viton P, Margain D, Murayama N, Kadr I, Peragut JC: Brain metastases. **J Neuroradiol** **18**:161–172, 1991
33. Reinges MHT, Nguyen HH, Krings T, Hütter BO, Rohde V, Gilsbach JM: Course of brain shift during microsurgical resection of supratentorial cerebral lesions: limits of conventional neuronavigation. **Acta Neurochir (Wien)** **146**:369–377, 2004
34. Rogne SG, Rønning P, Helseth E, Johannesen TB, Langberg CW, Lote K, et al: Craniotomy for brain metastases: a consecutive series of 316 patients. **Acta Neurol Scand** **126**:23–31, 2012
35. Romstöck J, Fahlbusch R, Ganslandt O, Nimsky C, Strauss C: Localisation of the sensorimotor cortex during surgery for brain tumours: feasibility and waveform patterns of somatosensory evoked potentials. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **72**:221–229, 2002
36. Roux FE, Boulanouar K, Lotterie JA, Mejdoubi M, LeSage JP, Berry I: Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. **Neurosurgery** **52**:1335–1347, 2003
37. Sartorius CJ, Berger MS: Rapid termination of intraoperative stimulation-evoked seizures with application of cold Ringer's lactate to the cortex. Technical note. **J Neurosurg** **88**:349–351, 1998
38. Schackert G, Lindner C, Petschke S, Leimert M, Kirsch M: Retrospective study of 127 surgically treated patients with multiple brain metastases: indication, prognostic factors, and outcome. **Acta Neurochir (Wien)** **155**:379–387, 2013
39. Sierpowska J, Gabarrós A, Ripollés P, Juncadella M, Castañer S, Camins Á, et al: Intraoperative electrical stimulation of language switching in two bilingual patients. **Neuropsychologia** **51**:2882–2892, 2013
40. Sills AK: Current treatment approaches to surgery for brain metastases. **Neurosurgery** **57** (5 Suppl):S24–S32, S1–S4, 2005
41. Soffiatti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W, et al: EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. **Eur J Neurol** **13**:674–681, 2006
42. Szelényi A, Kothbauer KF, Deletis V: Transcranial electric stimulation for intraoperative motor evoked potential monitoring: Stimulation parameters and electrode montages. **Clin Neurophysiol** **118**:1586–1595, 2007
43. Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J: Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description. **Neurosurgery** **32**:219–226, 1993
44. Tobler WD, Stanley M: Stereotactic resection of brain metastases in eloquent brain. **Stereotact Funct Neurosurg** **63**:38–44, 1994
45. Walter J, Kuhn SA, Waschke A, Kalff R, Ewald C: Operative treatment of subcortical metastatic tumours in the central region. **J Neurooncol** **103**:567–573, 2011
46. Weil RJ, Lonser RR: Selective excision of metastatic brain tumors originating in the motor cortex with preservation of function. **J Clin Oncol** **23**:1209–1217, 2005
47. Williams BJ, Suki D, Fox BD, Pelloski CE, Maldaun MVC, Sawaya RE, et al: Stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: a comprehensive review of complications. **J Neurosurg** **111**:439–448, 2009
48. Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH, Yang HS, Lee JS, et al: Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. **J Neurosurg** **110**:730–736, 2009
49. Zhang X, Zhang W, Cao WD, Cheng G, Liu B, Cheng J: A review of current management of brain metastases. **Ann Surg Oncol** **19**:1043–1050, 2012

---

#### Disclosures

The authors report no conflict of interest concerning the materials or methods used in this study or the findings specified in this paper.

#### Author Contributions

Conception and design: Sanmillan, Gabarrós. Acquisition of data: Sanmillan, Fernández-Coello, Plans. Analysis and interpretation of data: Sanmillan, Fernández-Coello, Fernández-Conejero. Drafting the article: Sanmillan. Critically revising the article: all authors. Reviewed submitted version of manuscript: all authors. Approved the final version of the manuscript on behalf of all authors: Sanmillan. Statistical analysis: Sanmillan. Study supervision: Gabarrós.

#### Correspondence

Jose L. Sanmillan, Neurosurgery Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, 08907 Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. email: sanmillan.joseluis@gmail.com.

## ARTÍCULO 2

### **Treatment of cavernous malformations in supratentorial eloquent areas: experience after 10 years of patient-tailored surgical protocol.**

---

Sanmillan JL; Lopez-Ojeda P, Fernández-Conejero I, Fernández-Coello A,  
Plans G, Ali-Ciurana Y, Gabarrós A

Acta Neurochir (Wien). 2018 Oct;160(10):1963-1974

doi: 10.1007/s00701-018-3644-3



## Resumen

**OBJETIVOS:** Las técnicas intraoperatorias de mapeo cerebral y monitorización neurofisiológica han convertido las cirugías en áreas elocuentes en procedimientos más seguros. No obstante, actualmente no existe una clara demostración de la utilidad de las técnicas de EECI aplicadas al manejo y tratamiento quirúrgico de cavernomas en áreas elocuentes a nivel supratentorial. Con este estudio pretendemos describir nuestra experiencia en el uso de un abordaje funcional individualizado para el tratamiento quirúrgico de cavernomas en áreas elocuentes a nivel supratentorial.

**MÉTODOS:** 20 pacientes con cavernomas localizados en áreas cerebrales elocuentes supratentoriales fueron tratados quirúrgicamente. Un abordaje funcional diseñado individualmente utilizando mapeo cerebral y/o monitorización neurofisiológica fue empleado en todos los casos. A 11 pacientes se les realizó el procedimiento quirúrgico en condiciones de paciente despierto mientras que los restantes 9 casos se realizó la exéresis quirúrgica del cavernoma con el paciente anestesiado utilizando técnicas neurofisiológicas para el mapeo y la monitorización de funciones cerebrales.

**RESULTADOS:** Se consiguió realizar una resección completa en 19 casos (95%). En un paciente no fue posible realizar una resección completa debido a la alta funcionalidad motora del parénquima adyacente evaluado mediante estimulación cortical directa. Diez pacientes (50%) presentaron un empeoramiento neurológico post-quirúrgico transitorio. Todos los pacientes presentaron una recuperación neurológica completa en el primer año de seguimiento. Entre los pacientes que debutaron con crisis epilépticas, el 85% se encontraron libres de crisis durante el seguimiento. No se registraron complicaciones graves relacionadas con el tratamiento.

**CONCLUSIONES:** Las técnicas de EECI realizadas por un equipo multidisciplinar entrenado proporcionan una valiosa ayuda en el tratamiento de determinados cavernomas. Nuestros

resultados sugieren que un protocolo de abordaje funcional individualizado puede ser de ayuda para adaptar las estrategias quirúrgicas con el fin de prevenir y evitar daños neurológicos permanentes en los pacientes.





# Treatment of cavernous malformations in supratentorial eloquent areas: experience after 10 years of patient-tailored surgical protocol

Jose L. Sanmillan<sup>1</sup> · Pablo Lopez-Ojeda<sup>1</sup> · Isabel Fernández-Conejero<sup>2</sup> · Alejandro Fernández-Coello<sup>1</sup> · Gerard Plans<sup>1</sup> · Yara Ali-Ciurana<sup>3</sup> · Andreu Gabarrós<sup>1</sup>

Received: 29 March 2018 / Accepted: 23 July 2018 / Published online: 8 August 2018  
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2018

## Abstract

**Background** Eloquent area surgery has become safer with the development of intraoperative neurophysiological monitoring and brain mapping techniques. However, the usefulness of intraoperative electric brain stimulation techniques applied to the management and surgical treatment of cavernous malformations in supratentorial eloquent areas is still not proven. With this study, we aim to describe our experience with the use of a tailored functional approach to treat cavernous malformations in supratentorial eloquent areas.

**Methods** Twenty patients harboring cavernous malformations located in supratentorial eloquent areas were surgically treated. Individualized functional approach, using intraoperative brain mapping and/or neurophysiological monitoring, was utilized in each case. Eleven patients underwent surgery under awake conditions; meanwhile, nine patients underwent asleep surgery.

**Results** Total resection was achieved in 19 cases (95%). In one patient, the resection was not possible due to high motor functional parenchyma surrounding the lesion tested by direct cortical stimulation. Ten (50%) patients presented transient neurological worsening. All of them achieved total neurological recovery within the first year of follow-up. Among the patients who presented seizures, 85% achieved seizure-free status during follow-up. No major complications occurred.

**Conclusions** Intraoperative electric brain stimulation techniques applied by a trained multidisciplinary team provide a valuable aid for the treatment of certain cavernous malformations. Our results suggest that tailored functional approach could help surgeons in adapting surgical strategies to prevent patients' permanent neurological damage.

**Keywords** Brain mapping · Neurophysiological monitoring · Cavernous malformations · Cerebrovascular · Eloquent area surgery

## Abbreviations

EBS	Electric brain stimulation
CM	Cavernous malformation
DTI	Diffusion tensor imaging
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
IONM	Intraoperative neurophysiological monitoring
MRI	Magnetic resonance imaging

This article is part of the Topical Collection on *Neurosurgery General*

✉ Jose L. Sanmillan  
Sanmillan.joseluis@gmail.com

<sup>1</sup> Neurosurgery Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, 09807, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Neurophysiology Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, 09807, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Universitat de Barcelona, C/ Casanova 143, 08036 Barcelona, Spain

## Introduction

Current most effective and straightforward management for cavernous malformations (CMs) is complete surgical removal of the lesion, extending the resection to the surrounding hemosiderin ring in case of drug-resistant epileptic seizures [9]. Nevertheless, CM location influences surgical decision. While treating cortical or subcortical CMs located in non-eloquent areas could not represent a major effort, treating CMs located in confirmed eloquent areas constitute a great challenge. Surgical treatment of lesions in those areas classically has carried a high percentage of associated morbidity and even mortality; thus, the selection of surgical treatment for CMs located at eloquent sites against clinical observation and follow-up has been controversial [2]. Today, the use of intraoperative brain stimulation techniques to assess brain functionality during surgery by trained multidisciplinary teams has made surgery within eloquent regions safer and more

common [13, 28, 33]. However, the usefulness of the intraoperative electric brain stimulation (EBS) techniques during the resection of CMs, although used by some authors, is not previously analyzed or clearly demonstrated [3, 16, 20]. Furthermore, no previous reports were found in the literature describing the protocol of specific EBS used to test brain function during surgery according to each CM eloquent location.

The objective of this work is to show our experience in the use of a patient-tailored protocol of functional approach for the resection of CMs in previously confirmed eloquent supratentorial areas. To this end, we describe and analyze our results in a series of supratentorial CMs located in eloquent regions treated at our institution, discussing afterwards the usefulness of our approach, and making a literature review on the topic.

## Methods

### Patients

We conducted a retrospective search in the database of our institution for surgically treated CMs located in eloquent areas. We only included in our study adult patients who underwent surgical resection of a CMs located in a preoperatively tested supratentorial eloquent area. We included 20 patients in our series.

There were 13 females (65%) and 7 males (35%) with a mean age at the time of the treatment of 40.3 years. The most frequent symptom at diagnosis was seizures, suffered by 70% of the patients (14/20), followed by neurological deficits caused by spontaneous hematoma in 20% (4/20), and headache as a main complaint in the remaining 10% (2/20). Three patients (15%) presented multiple cavernous angiomas, harboring 12, 8, and 3 CMs, respectively. Main characteristics of the series are presented in Table 1.

### Tailored functional approach

Preoperative confirmation of eloquent location was performed with magnetic resonance imaging (MRI), functional magnetic resonance imaging (fMRI), diffusion tensor imaging (DTI), and neuropsychological evaluation which guided the tailored strategy for treatment. An evaluation by an epileptologist in case the patient presented drug-resistant epilepsy was performed.

During the fMRI acquisition, patients were asked to perform hand movements alternating and coordinating both sides, as well as bilateral finger-tapping movements. For those patients in whom perisylvian language functional areas were affected and/or in whom language was slightly impaired during clinical evaluation (e.g., impaired verbal

**Table 1** Table summarizing series relevant clinical data

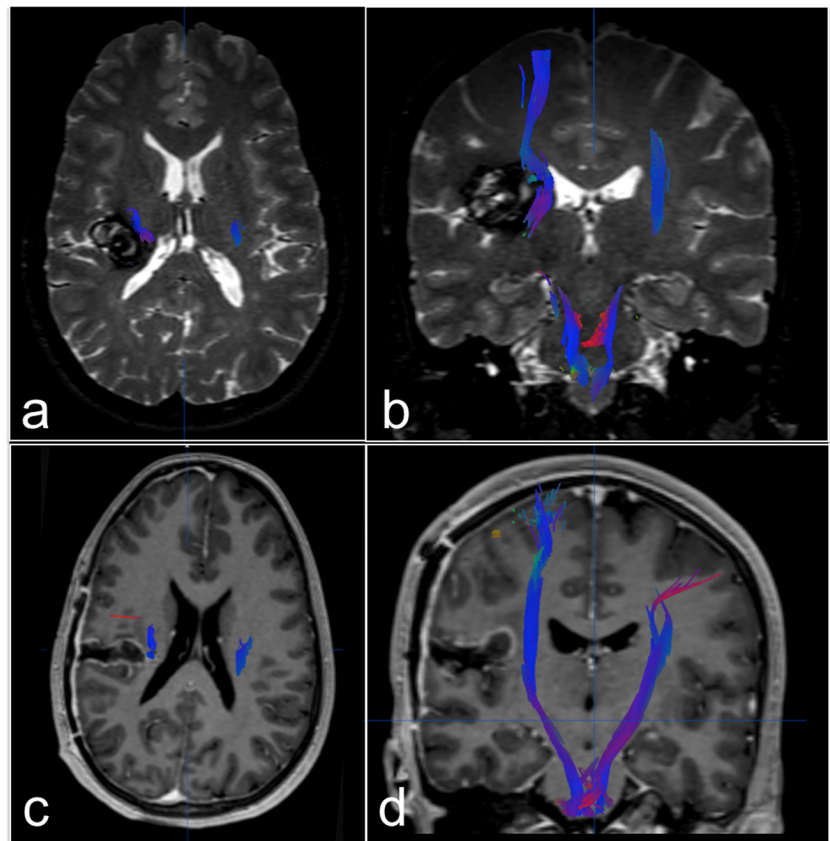
Feature	Value (%)
Sex	
Male	7 (35%)
Female	13 (65%)
Age	
Mean	40.3 y.o.
Range	18–70 y.o.
Patients with multiple cavernous malformations	3 (15%)
Presenting symptoms	
Seizures	14 (70%)
Partial seizures	7 (35%)
Generalized seizures	7 (35%)
Hematoma	4 (20%)
Weakness	3 (15%)
ICHT	1 (5%)
Headache	2 (15%)
Location	
Frontal	9 (45%)
Parietal	5 (25%)
Temporal	4 (20%)
Insula	2 (10%)
Size	
Mean	26.75 mm
Median	25.5 mm
Range	10–54 mm
Follow-up	
Mean	69 mo.
Range	3–135 mo.

*ICHT* intracranial hypertension, *mm* millimeters, *mo* months, *y.o.* years old

fluency, impaired sentence repetition, or impaired object naming), we included number counting, noun generation, verb generation, and picture-naming tasks. Same language tests were performed during neuropsychological evaluation and repeated intraoperatively in case awake surgery was performed.

Patients who harbored a treatable cortical CM in the perirolandic region or a subcortical CM in close relation to the motor pathway (9 patients; 45%) were operated on under general anesthesia (asleep surgery) with the aid of intraoperative neurophysiological monitoring (IONM) (Figs. 1 and 2). On the other hand, patients harboring a CM affecting functional language area demonstrated by preoperative imaging, or the dominant supplementary motor area, were operated on under awake conditions (11 patients; 55%). Language function was assessed in all the patients who underwent surgery under awake conditions (Figs. 3 and 4). Language tests performed

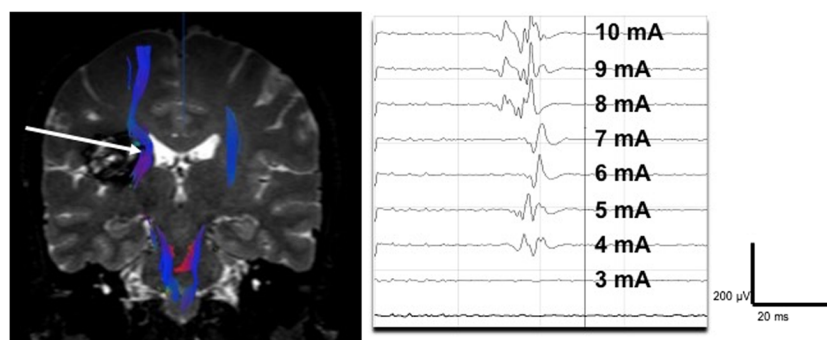
**Fig. 1** **a, b** MRI images with volumetric rendering of the cortico-spinal tract showing a fronto-insular cavernous malformation in close relation to the motor pathway. The coronal plane images demonstrate medial displacement and structural distortion of the motor pathway. **c, d** Postoperative T1WI obtained after gadolinium administration and volumetric reconstruction of the cortico-spinal tract. Total resection of the cavernous malformation is demonstrated. Reduction of the displacement and structural deformity of the motor bundle are observed in coronal plane



during surgery (adapted Boston Naming Test, verb generation task, noun generation, number counting, etc.) were selected based on the exact functional structures affected by the lesion, and also patient's performance during same tests during pre-operative evaluation. In the event that the patient was bilingual (three cases) or multilingual (one case), all languages spoken by the patient were assessed. All the surgeries were performed by the senior authors A.G. or G.P. All the procedures and techniques employed during asleep and awake surgery to prevent functional impairment during the resection of lesions in

eloquent areas were previously published in detail by our group [29].

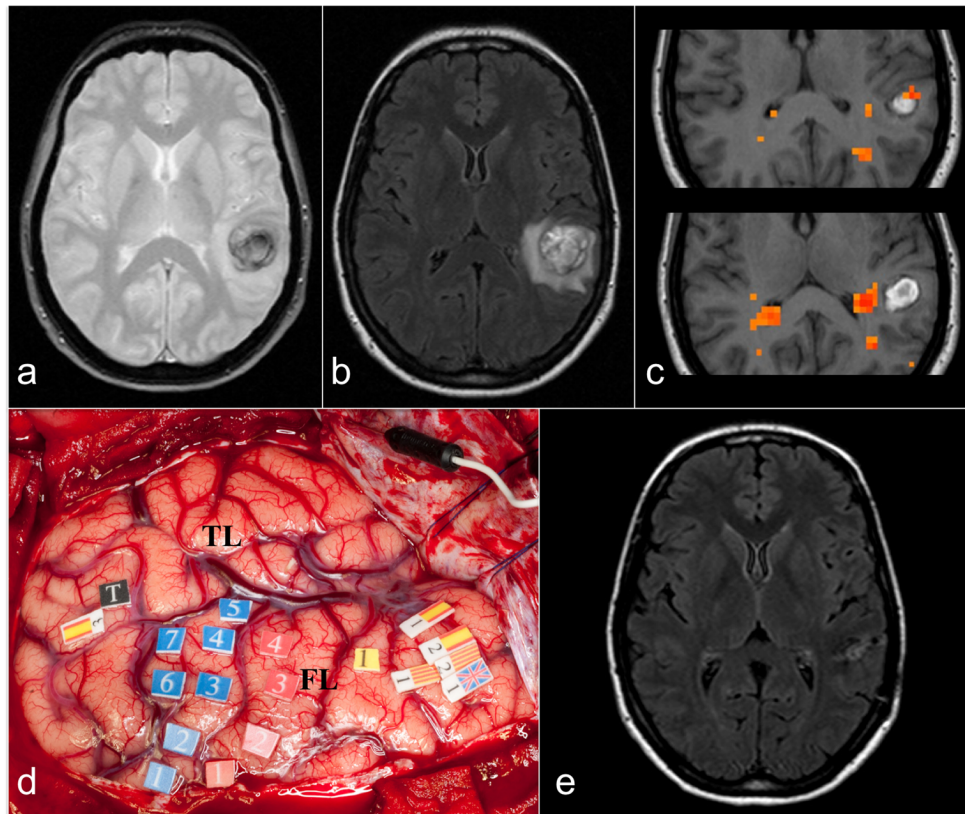
All patients underwent postoperative Gadolinium-enhanced MRI. Follow-up was performed every 3 months with MRI neurological and neuropsychological evaluation during the first year after surgery in all patients. After the first year, yearly clinical and radiological evaluation with MRI was performed. The mean follow-up of the series was 69 months, ranging from 3 to 135 months. No patients were lost or deceased on follow-up.



**Fig. 2** Electrical subcortical stimulation was done with a monopolar probe in the medial wall of the surgical cavity (white arrow) during CM resection, eliciting a motor evoked potential using a stimulus intensity of 10 mA. Stimulus was repeated, decreasing gradually the intensity of the stimulus with variations of 1 mA each until motor evoked potential

disappeared. Motor evoked potential did not appear when the intensity employed in the subcortical stimulus was 3 mA; therefore, critical proximity to the motor pathway was assumed, and extreme caution was taken during the manipulation of the medial wall of the surgical cavity





**Fig. 3** **a** T2-weighted image MRI showing a left parieto-temporal cavernous malformation. **b** FLAIR MRI sequence showing surrounding perilesional edema. Edema extension reaches the posterior limb of the internal capsule. **c** Functional MRI demonstrating activation of functional brain areas during language tasks in close relation to the cavernous malformation. **d** Intraoperative picture. Picture was taken after performing the cortical brain mapping and before starting the resection of the cavernous malformation. Cortical area, determined by the neuronavigation system, closest to the most superficial area of the cavernous malformation was labeled with a black “T” label. Numbered

blue labels were used for areas where sensory response was elicited after stimulation. Numbered red labels were used to demarcate areas where motor response was elicited, numbered yellow labels were placed in the region where speech arrest was elicited, and finally “flag” labels were used to demarcate areas in which language disturbance was elicited after stimulation in different languages (Spanish, English, and Catalan). Note the close location of a language functional area for Spanish to the area selected for performing the corticectomy. **e** Postoperative FLAIR MRI showing the total resection of the cavernous malformation and the resolution of the edema. FL frontal lobe, TL temporal lobe

### Data management and statistical analysis

All the data used in our study was retrospectively collected from patient’s medical records, surgical reports, and author’s review of available imaging studies. Engel scale was used to evaluate frequency and severity of seizures during follow-up. Patient’s data was appropriately anonymized at the early stage of study for further analysis. Descriptive analysis of series relevant features was done. Statistical analyses were done with R (version 3.2.3; 2015, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

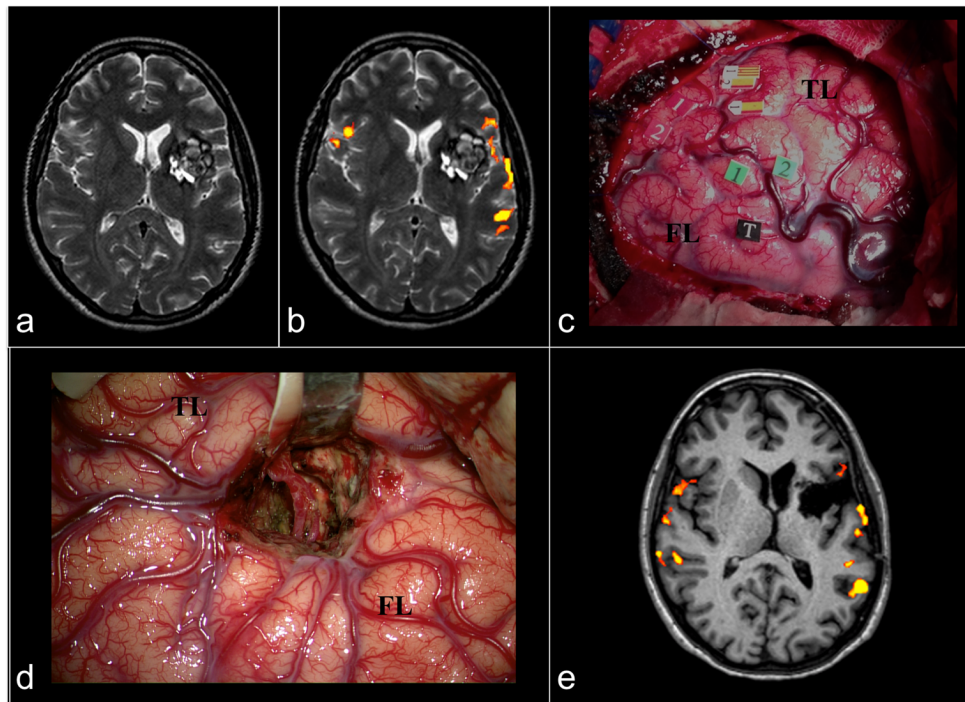
### Results

During the surgical procedure, cortical and/or subcortical functional areas were localized in 100% of cases. In four cases (20%), intraoperative electric brain stimulation (EBS) techniques forced the surgeon to change the surgical strategy.

These changes consisted in (1) resection stopped due to inability to approach the lesion while sparing the motor function (one case); (2) surgeon warned to be extremely cautious and apply smooth movements on a specific region of the surgical cavity due to decrease in amplitude of motor-evoked potentials obtained during direct subcortical stimulation (one case); and (3) change of the location and size of the previously planned corticotomy due to the presence of functional cortical language areas during cortical stimulation (two cases).

Total resection was achieved in 19 patients (95% of patients). In only one patient, who harbored a subcortical CM located in the right motor area, the resection was not advisable due to positive motor regions surrounding the lesion recorded by the neurophysiologist, which impeded a safe approach to the CM (Fig. 5). The surrounding hemosiderin ring was completely excised in all patients who presented seizures.

Two intraoperative seizures were recorded. In both cases, the location of the CM was the frontal lobe and both patients



**Fig. 4** **a** T2WI MRI showing a left insular cavernous malformation. **b** Functional MRI demonstrating eloquent regions in the opercular zone located in both frontal and temporal lobes in close relation to the cavernous malformation. These eloquence regions were demonstrated, while the patient was performing language tasks. **c** Intraoperative picture taken after the cortical brain mapping was done. Black label showed the cortical region that projected the most direct transcortical approach to the cavernous malformation determined through the neuronavigation system. Red label was placed at motor eloquent

regions and “flag” labels were placed onto language functional areas. Finally, green labels were placed onto cortical points where “speech arrest” was elicited. **d** Picture showing surgical field after the complete resection of the cavernous malformation. Note the preserved structural integrity of the vascular structure crossing the surgical field at the end of the resection. **e** Postoperative fMRI showing the total resection of the cavernous malformation and the peri-opercular positive activation of language eloquent areas. FL frontal lobe, TL temporal lobe

presented seizures as initial and main clinical presentation. Seizures were terminated with the application of cold Ringer’s lactate onto the brain cortical surface. Despite the intraoperative seizures, surgery was continued and total resection of the CM was achieved. One patient showed postoperative severe left hemiparesis, which improved significantly during the first 3 months after surgery, achieving total recovery during the first year of follow-up. The remaining patient did not present any other complication or postoperative morbidity.

Ten patients (50%) did not present postoperative changes in their clinical status, but the remaining ten patients (50%) developed neurological worsening in the immediate postoperative period. Five of the latter had motor function impairment, three developed dysphasia, one patient showed a combination of dysphasia and motor function impairment, and one patient had impairment of sensory function. No worsening of non-monitored functional modalities occurred. Excluding one patient, who required a year to achieve total recovery, all patients who initially worsened after surgery presented total recovery of the neurological deficits within the first 6 months of follow-up. Among the 10 patients who presented transient neurological worsening, 7 patients (70%) suffered seizures as

presentation symptom. Patients’ surgical data and postoperative outcome are summarized in Table 2.

Among the patients who suffered seizures (14 patients), 12 (85%) were seizure-free (Engel 1) and 2 (15%) had occasional but not disabling seizures (Engel 2) at long-term follow-up. Only one patient required to add a new antiepileptic drug during follow-up.

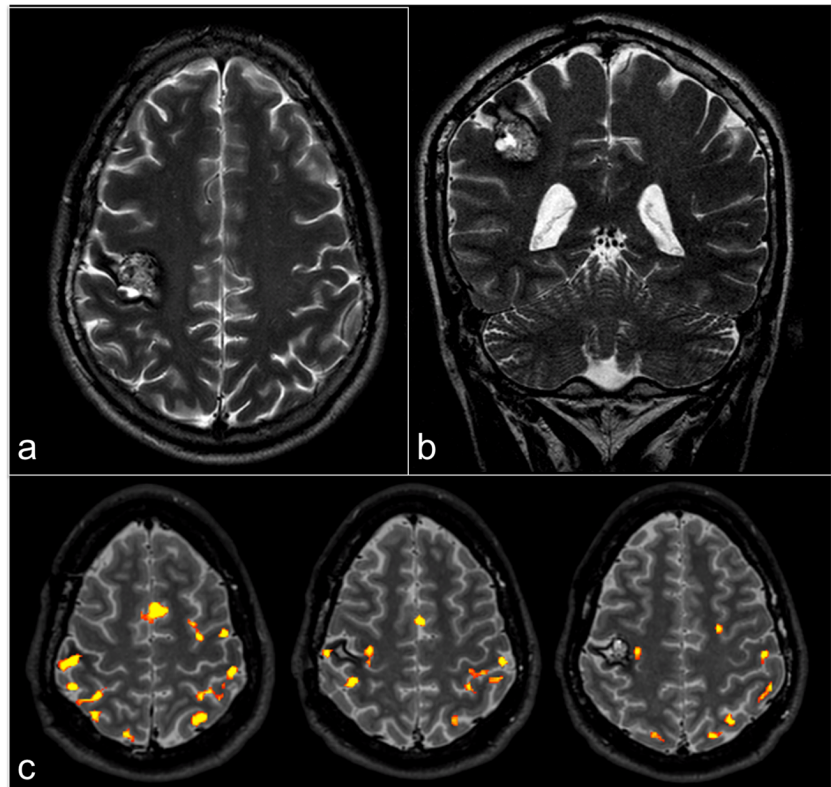
One patient suffered superficial infection of the surgical wound and was treated with oral antibiotic administration, without requiring further interventions. No hemorrhagic complications resulted from the surgical operation. During follow-up, none of the patients presented any hemorrhagic event. No new neurological deficit was registered during follow-up in any patient.

## Discussion

The rationale followed at our institution in order to decide whether to treat or to perform conservative management of patients with CMs was constructed weighing the risks and morbidity associated with the treatment against the natural history of the disease. The decision was made individually



**Fig. 5** **a, b** T2WI MRI showing a subcortical cavernous malformation located in the pre-rolandic gyrus. **c** fMRI axial slices during bilateral finger-tapping tasks. Activation of the cortex surrounding the lesion was demonstrated. The difficulty in approaching this cavernous malformation without damaging the motor cortex is evidenced with the fMRI



for each patient but following the evidence and recommendations previously published in the literature [9, 15, 23, 25, 26].

According our rationale, surgical resection of supratentorial CM is recommended for patients who harbor a surgically accessible CM which causes focal neurological symptoms or drug-resistant epilepsy, with single demonstrated epileptogenic focus. Surgery is also indicated for patients presenting intracranial hemorrhage with raised intracranial pressure or with progressive deterioration of the level of consciousness. Otherwise, clinical observation with periodic neuroimaging studies is carried out. If a CM amenable to surgical resection is suspected of being sited in, or closely related to (< 1 cm), previously explained preoperative evaluation was performed. Whenever the eloquence of the area of the lesion is confirmed, our functional approach protocol for surgical resection of the CM is implemented. The detailed management algorithm is shown in Fig. 6.

The management of CMs located in eloquent areas generates a great controversy among the different authors. We advocate to treat the CM located in a supratentorial eloquent area with the same modality of treatment that would have been chosen if it was located in a non-eloquent area, but applying all the supportive techniques necessary to make the surgery safe and to avoid creating new permanent postoperative neurological deficits. As the annual risk of subsequent hemorrhage in a previous ruptured CM is reported to be as high as 22.9% [1, 17], and the devastating consequences an

hemorrhage in an eloquent location can have, we find especially important to surgically treat CMs which bled in intimate relation to an eloquent area.

This study demonstrates the safety of our tailored functional approach protocol for treating CMs in supratentorial eloquent areas. While 95% of total resection was achieved, no major complications nor permanent neurological deficits occurred in our series of 20 patients. However, we observed a high percentage (50%) of transient neurological deficits during the immediate postoperative period. Nine patients who postoperatively worsened achieved total neurological recovery early in the follow-up period, and 100% were asymptomatic at 1 year of follow-up. This postoperative temporal impairment supports the fact that CMs were in intimate relation with high eloquent brain cortical or subcortical areas, confirms the results of the preoperative evaluation, and shows the necessity of applying specific intraoperative techniques and extreme care to avoid permanent neurological damage. The early and fast recovery suggests that no irreversible damage to eloquent brain parenchyma was done. Moreover, 70% of patients who worsened after surgery presented seizures as main and presenting symptom. Hemosiderin ring was resected in all of them. We hypothesize that in these specific cases, the transient impairment could be related to the extra dissection required for hemosiderin ring detachment. The detachment of the hemosiderin ring from the surrounding parenchyma in eloquent areas without an accurate functional assessment could

**Table 2** Table summarizing patient features and surgical outcomes

Patient no.	Location	Hemisphere	Greatest diameter (mm)	Clinical presentation	Awake vs asleep mapping	Functions assessed during surgery	Intraoperative seizures	Resection	Immediate postoperative functional impairment	Functional status 1 year follow-up
1	Temporal	Left	15	Seizures	Awake	Motor, sensory, and language		Total	Mild dysphasia	No Neurological Symptoms
2	Frontal	Right	10	Hematoma	Asleep	Motor and sensory		Total		No Neurological Symptoms
3	Frontal	Right	45	Seizures	Asleep	Motor and sensory	Generalized Seizure	Total	Weakness	No Neurological Symptoms
4	Frontal (SMA)	Right	10	Headache	Awake	Motor, sensory, and SMA		Total	Weakness and dysphasia	No Neurological Symptoms
5	Frontal	Left	30	Hematoma	Asleep	Motor and sensory	Generalized Seizure	Total	Weakness	No Neurological Symptoms
6	Temporal	Left	30	Seizures	Awake	Motor, sensory, and language		Total	Mild dysphasia	No Neurological Symptoms
7	Frontal	Left	30	Seizures	Awake	Motor, sensory, and language		Total		No Neurological Symptoms
8	Insular	Right	54	Hematoma	Asleep	Motor and sensory		Total		No Neurological Symptoms
9	Frontal	Right	24	Seizures	Asleep	Motor and sensory		Total	Weakness	No Neurological Symptoms
10	Frontal	Right	25	Seizures	Asleep	Motor and sensory		No Resection		No Neurological Symptoms
11	Parietal	Right	50	Hematoma (weakness)	Asleep	Motor and sensory		Total		No Neurological Symptoms
12	Parietal	Left	26	Seizures	Awake	Motor, sensory, and language		Total	Mild dysphasia	No Neurological Symptoms
13	Temporal	Left	21	Seizures	Awake	Motor, sensory, and language		Total		No Neurological Symptoms
14	Parietal	Left	11	Seizures	Awake	Motor, sensory, and language		Total		No Neurological Symptoms
15	Parietal	Left	21	Seizures	Awake	Motor, sensory, and language		Total		No Neurological Symptoms
16	Temporal	Left	30	Headache	Awake	Motor, sensory, and language		Total		No Neurological Symptoms
17	Insular	Left	51	Hematoma (weakness)	Awake	Motor, sensory, and language		Total	Weakness	No Neurological Symptoms
18	Frontal	Right	10	Seizures	Awake	Motor, sensory, and language		Total	Weakness	No Neurological Symptoms
19	Frontal	Left	30	Seizures	Asleep	Motor and sensory		Total		No Neurological Symptoms
20	Parietal	Left	12	Seizures	Asleep	Motor and sensory		Total	Sensory disturbances	No Neurological Symptoms

NA not applicable, mm millimeters, SMA supplementary motor area

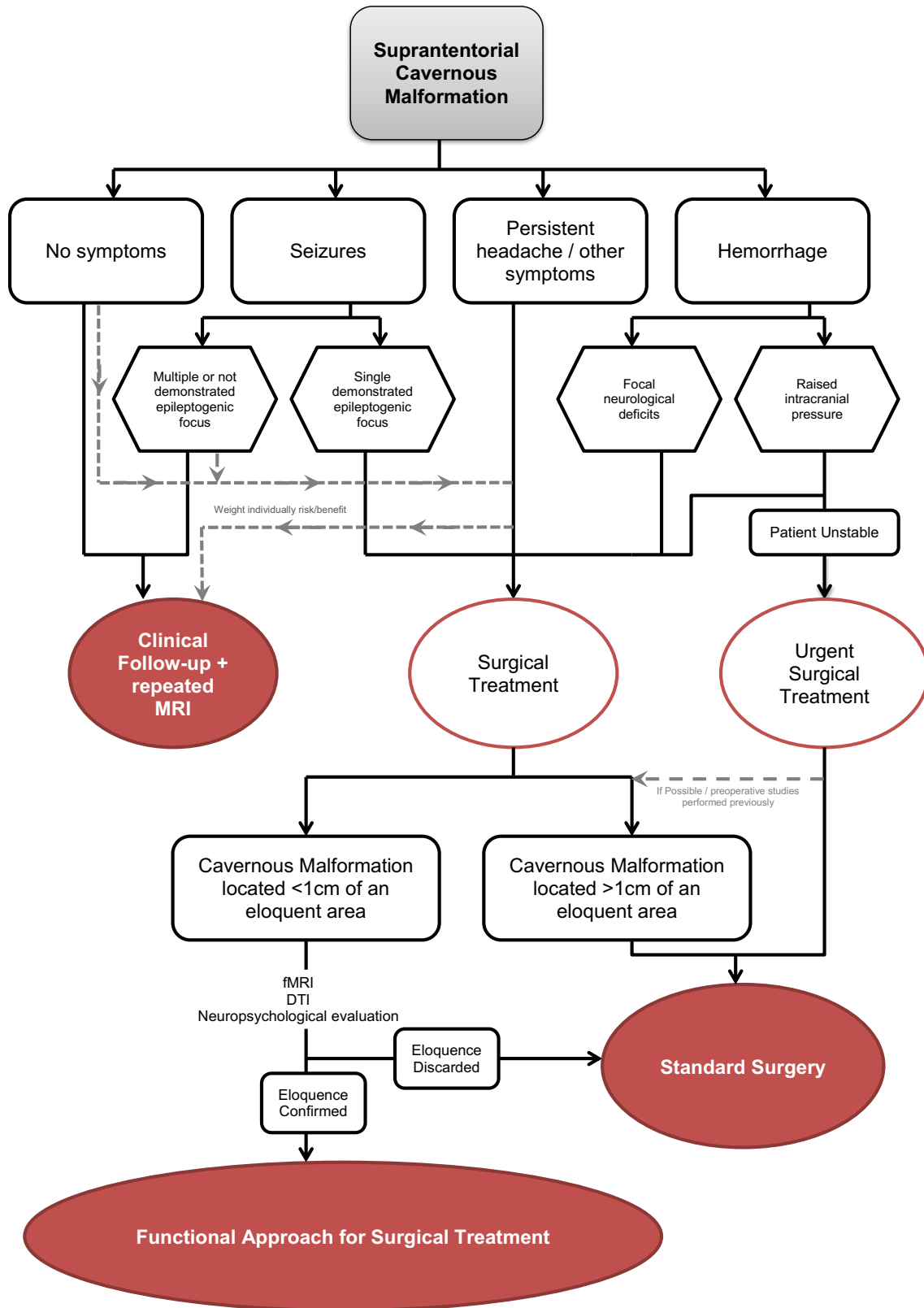


Fig. 6 Algorithm of management proposed and applied at our institution for patients harboring a supratentorial cavernous malformation

**Table 3** Summary of published case series and reports

Study	Patients with CM in supratentorial eloquent areas	Patients suffering seizures (%)	Preoperative evaluation of eloquence areas method	Use of intraoperative neuronavigation tools	Use of intraoperative EBS techniques (IONM or brain mapping)	Asleep surgery (%)	Awake surgery (%)	Transient neurological deficits (%)	Permanent neurological deficits (%)	Seizure-free patients <sup>a</sup>
Duffau et al., 2000	1	0 (0%)	–	Yes	Yes	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	NA
Gralla et al., 2003	6	4 (66.6%)	MEG; fMRI	Yes	No	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
Duffau et al., 2004	1	0 (0%)	–	Yes	Yes	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Esposito et al., 2006	1	0 (0%)	–	Yes	No	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Sakurada et al., 2006	1	0 (0%)	fMRI, Wada Test, NPSE	NA	Yes	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Batay et al., 2007	4	NA	–	Yes	No	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Zhou et al., 2009	17	8 (47%)	fMRI	Yes	Yes	17 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)
Daglioglu et al., 2010	4	NA	–	No	No	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Leal et al., 2010	4	2 (50%)	fMRI, DTI, NPSE	Yes	Yes	4 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
Chang et al., 2011	79	25 (31.6%)	–	Yes	Yes <sup>b</sup>	76 <sup>c</sup> (96.2%)	3 (3.8%)	6 (7.6%)	1 (1.3%)	24 (96%)
Matsuda et al., 2012	9	6 (66.6%)	–	Na	Yes	0 (0%)	9 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (83.33%)
Present study	20	14 (70%)	fMRI, DTI, NPSE	Yes	Yes	9 (45%)	11 (55%)	10 (50%)	0 (0%)	12 (85%)

CM cavernous malformations, NA not available, MEG magnetoencephalography, fMRI functional magnetic resonance imaging, NPSE neuropsychological evaluation

<sup>a</sup> Percentage of patients which achieved seizure-free status during follow-up among patients suffering seizures

<sup>b</sup> Intraoperative brain mapping techniques were only applied in 23 patients (29.11%)

<sup>c</sup> Motor mapping was only performed in 18 patients of the 76 patients who underwent asleep surgery

produce devastating permanent neurological deficits. Therefore, we defend the use of cortical and subcortical assessment with direct mapping and IONM during the hemosiderin ring excision in eloquent areas.

While brain mapping techniques have proven to be widely useful to maximize the extent of resection and reduce the late severe neurological deficits in patients with intrinsic brain tumors such as gliomas [4, 10, 14], the usefulness of EBS techniques remains unclear in the literature when dealing with extraparenchymal lesions located in eloquent regions. However, some authors have previously reported their experience and support the systematic use of EBS techniques when dealing with metastases and vascular lesions such as arteriovenous malformations [18, 21, 29, 30]. Regarding CMs, although some authors report cases of CMs located in eloquent areas treated with the aid of IONM or awake brain mapping [7, 8, 11, 12, 22, 23, 28, 32, 33], other authors report cases in which CMs located in eloquent regions are managed without the use of any EBS technique [3, 16, 20], relying the preservation of eloquent parenchyma and function only to anatomical features using neuronavigation tools.

To our understanding, although extremely valuable, neuronavigation and the intraoperative use of fMRI and DTI are not the best or the most reliable method for intraoperative real-time functional area testing [19]. While EBS techniques guide the surgeon in avoiding critical areas in a functional manner, the imaging-based techniques only does this in an anatomical manner. Furthermore, neuronavigation adds the inconvenience of the brain shift phenomena, making the inaccuracy excessively dangerous when working in some critical brain areas [11, 24, 27]. On the other hand, EBS techniques require longer surgical times, bigger craniotomies, and repetitive electrical stimulation of the cortex which could imply a higher risk of infection or intraoperative seizures. Both complications occurred in our series but in a very low rate.

In our experience, a tailored functional approach during surgery in correctly indicated CM cases has been useful mainly in two critical steps of the surgery. The first was appropriately selecting a non-functional area for making the corticectomy that permits a correct approach to the CM. We must remark that in high eloquent areas, the straightest line to the lesion is not always the safest route. The second one was monitoring language bundles and the motor pathway during subcortical resection of the CM or the hemosiderin ring.

The results obtained in our series were similar to those previously reported in the literature. Although we obtained a higher rate of transient neurological deficits compared to other studies, we obtained similar results in terms of permanent neurological deficits and seizure control (Table 3). While we demonstrated preoperatively the location of all CM in eloquent areas, other authors only assume the proximity of CM to the eloquent area anatomically, without performing preoperative tests [6]. This difference between “confirmed

eloquent” vs “possible eloquent-near eloquent area” could explain our higher transient neurological deficit rate compared to other studies.

In only one patient, we did not achieve total resection. The patient presented a CM in the motor area. Risk of approaching the subcortical CM was estimated to be too high due to the impossibility of finding a safe non-eloquent cortex surrounding the lesion during brain mapping, and the resection was not performed. The patient did not present weakness before or after the surgery. During follow-up, fMRIs were periodically performed without observing changes or reorganization of the motor function around the CM. The possibility of offering treatment with stereotactic radiosurgery was considered after the failed surgical attempt, but declined.

We experienced only two intraoperative seizures, without any other major surgical complication. In the line of other groups’ results, we showed a low rate of intraoperative seizures as well as a low incidence of surgical complications related to EBS techniques [5, 31].

Further studies are necessary to evaluate other aspects such as time consumption and cost-effectiveness of the technique. Larger series with longer follow-up period and meta-analyses are also necessary to quantify the benefit of EBS techniques and compare it to other treatment options.

## Conclusions

Our study confirms that, using an adequate surgical technique, CMs allocated in supratentorial eloquent areas can be surgically resected without causing devastating neurological deficits with a low rate of complications. Our surgical protocol using EBS techniques in combination with neuronavigation allows brain function assessment, helping to adapt the surgical strategy to reduce the risk of permanent postoperative neurological deficits during CM resection.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers’ bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge, or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

**Ethical approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** For this type of study, formal consent is not required.



## References

- Aiba T, Tanaka R, Koike T, Kameyama S, Takeda N, Komata T (1995) Natural history of intracranial cavernous malformations. *J Neurosurg* 83(1):56–59
- Akers A, Al-Shahi Salman R, Awad AI et al (2017) Synopsis of guidelines for the clinical management of cerebral cavernous malformations: consensus recommendations based on systematic literature review by the angioma alliance scientific advisory board clinical experts panel. *Neurosurgery* 80(5):665–680
- Batay F, Bademci G, Deda H (2007) Critically located cavernous malformations. *Minim Invasive Neurosurg* 50(2):71–76
- Berger MS (1995) Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas. *Clin Neurosurg* 42:437–452
- Boetto J, Bertram L, Moulinié G, Herbet G, Moritz-Gasser S, Duffau H (2015) Low rate of intraoperative seizures during awake craniotomy in a prospective cohort with 374 supratentorial brain lesions: electrocorticography is not mandatory. *World Neurosurg* 84(6):1838–1844
- Chang EF, Gabriel RA, Potts MB, Berger MS, Lawton MT (2011) Supratentorial cavernous malformations in eloquent and deep locations: surgical approaches and outcomes. *Clinical article. J Neurosurg* 114(3):814–827
- D'Angelo VA, De Bonis C, Amoroso R et al (2006) Supratentorial cerebral cavernous malformations: clinical, surgical, and genetic involvement. *Neurosurg Focus* 21(1):e9
- Daglioglu E, Ergungor F, Polat E, Nacar O (2010) Microsurgical resection of supratentorial cerebral cavernomas. *Turk Neurosurg* 20(3):348–352
- Davies JM, Kim H, Lawton MT (2015) Surgical treatment of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg Sci* 59(3):255–270
- De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS (2012) Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 30(20):2559–2565
- Duffau H (2000) Intraoperative direct subcortical stimulation for identification of the internal capsule, combined with an image-guided stereotactic system during surgery for basal ganglia lesions. *Surg Neurol* 53(3):250–254
- Duffau H, Fontaine D (2004) Successful resection of a left insular cavernous angioma using neuronavigation and intraoperative language mapping. *Acta Neurochir* 147(2):205–208
- Duffau H, Capelle L, Sichez J et al (1999) Intra-operative direct electrical stimulations of the central nervous system: the Salpêtrière experience with 60 patients. *Acta Neurochir* 141(11):1157–1167
- Duffau H, Capelle L, Denvil D et al (2003) 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(4):764–778
- Englot DJ, Han SJ, Lawton MT, Chang EF (2011) Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations. *J Neurosurg* 115(6):1169–1174
- Esposito V, Paolini S, Morace R (2006) Resection of a left insular cavernoma aided by a simple navigational tool. **Technical note.** *Neurosurg Focus* 21(1):e16
- Flemming KD, Link MJ, Christianson TJH, Brown RD (2012) Prospective hemorrhage risk of intracerebral cavernous malformations. *Neurology* 78(9):632–636
- Gabarrós A, Young WL, McDermott MW, Lawton MT (2011) Language and motor mapping during resection of brain arteriovenous malformations: indications, feasibility, and utility. *Neurosurgery* 68(3):744–752
- Giussani C, Roux F-E, Ojemann J, Sganzerla EP, Pirillo D, Papagno C (2010) Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. *Neurosurgery* 66(1):113–120
- Gralla J, Ganslandt O, Kober H, Buchfelder M, Fahlbusch R, Nimsky C (2003) Image-guided removal of supratentorial cavernomas in critical brain areas: application of neuronavigation and intraoperative magnetic resonance imaging. *Minim Invasive Neurosurg* 46(2):72–77
- Grant GA, Farrell D, Silbergeld DL (2002) Continuous somatosensory evoked potential monitoring during brain tumor resection. Report of four cases and review of the literature. *J Neurosurg* 97(3):709–713
- Leal PRL, Houtteville JP, Etard O, Emery E (2010) Surgical strategy for insular cavernomas. *Acta Neurochir* 152(10):1653–1659
- Matsuda R, Coello AF, De Benedictis A, Martinoni M, Duffau H (2012) Awake mapping for resection of cavernous angioma and surrounding gliosis in the left dominant hemisphere: surgical technique and functional results: clinical article. *J Neurosurg* 117(6):1076–1081
- Nabavi A, Black PM, Gering DT et al (2001) Serial intraoperative magnetic resonance imaging of brain shift. *Neurosurgery* 48(4):787–797 **discussion 797–8**
- Paolini S, Morace R, Di Gennaro G, Picardi A, Grammaldo LG, Meldolesi GN, Quarato PP, Raco A, Esposito V (2006) Drug-resistant temporal lobe epilepsy due to cavernous malformations. *Neurosurg Focus* 21(1):e8
- Poorthuis MHF, Klijn CJM, Algra A, Rinkel GJE, Al-Shahi Salman R (2014) Treatment of cerebral cavernous malformations: a systematic review and meta-regression analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85(12):1319–1323
- Reinges MHT, Nguyen H-H, Krings T, Hütter B-O, Rohde V, Gilsbach JM (2004) Course of brain shift during microsurgical resection of supratentorial cerebral lesions: limits of conventional neuronavigation. *Acta Neurochir* 146(4):369–377 **discussion 377**
- Sakurada K, Sato S, Sonoda Y, Kokubo Y, Saito S, Kayama T (2006) Surgical resection of tumors located in subcortex of language area. *Acta Neurochir* 149(2):123–130
- Sanmillan JL, Fernández-Coello A, Fernández-Conejero I, Plans G, Gabarrós A (2016) Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region. *J Neurosurg* 126(3):698–707
- Sills AK (2005) Current treatment approaches to surgery for brain metastases. *Neurosurgery* 57(5 Suppl):S24–S32 **discussion S1–4**
- Ulkatan S, Jaramillo AM, Téllez MJ, Kim J, Deletis V, Seidel K (2016) Incidence of intraoperative seizures during motor evoked potential monitoring in a large cohort of patients undergoing different surgical procedures. *J Neurosurg* 126(4):1296–1302
- Wostrack M, Shiban E, Harmening K, Obermueller T, Ringel F, Ryang Y-M, Meyer B, Stoffel M (2012) Surgical treatment of symptomatic cerebral cavernous malformations in eloquent brain regions. *Acta Neurochir* 154(8):1419–1430
- Zhou H, Miller D, Schulte DM, Benes L, Rosenow F, Bertalanffy H, Sure U (2009) Transsulcal approach supported by navigation-guided neurophysiological monitoring for resection of paracentral cavernomas. *Clin Neurol Neurosurg* 111(1):69–78

## Comments

The authors present their 10-year surgical experience on cavernous malformation resection with an individualized functional approach using preoperative functional study (fMR and DTI tractography) and intraoperative brain mapping and/or neurophysiological monitoring with awake (11 patients) or asleep (9 patients) surgery. We must congratulate with JL Sanmillan and co-workers because of their remarkable results

since they achieved a high resection rate and high seizure control with a low morbidity rate on selected patient population affected by a cavernoma located in an eloquent area.

The issue is remarkable because surgical treatment of cavernous malformations (CMs) in eloquent areas is challenging, and there is an interesting debate in the scientific community about two specific issues when dealing with this subgroup of cavernomas: What should be the indication-to-treat policy and how surgery should be performed when treatment has been planned. For this reason, new data on treatment results and on new approaches are welcome.

We are pleased to get to the heart of the matter with some considerations. First, we agree with the authors about the indication-to-treat policy based on cavernoma features (growing at follow-up, cause of symptoms, or drug-resistant epilepsy) rather than on cavernoma location. However, we must highlight that this policy was possible to the authors because they adopted a functional approach that allowed them to have a low morbidity although operating into crucial areas. Second, we agree with the authors that an intra-operative functional approach is unavoidable when dealing with cavernoma located into or close to an eloquent area; frankly, we think that sometimes preoperative functional imaging can be misleading. As a matter of fact, the authors showed that in 20% of reported cases, surgical strategy had to be changed based on intra-operative brain stimulation findings. To this purpose, we would like to emphasize that brain mapping in cavernoma surgery is crucial not only for the well-known brain shift during surgery but also especially because of unreliability of DTI data in strict proximity of cavernoma to track functional pathway due to artifacts related to hemosiderin surrounding cavernoma. This must be carefully kept in mind when resection of hemosiderin ring around cavernoma is planned. Third, we completely agree with the authors that hemorrhagic cavernoma in eloquent areas should be removed as soon as possible. We have recently managed the case of a patient affected by an hemorrhagic cavernoma located close to Broca area presenting with a slight speech disturbance which we planned to postpone surgery to operate on her later, in awake surgery, as far as her language would have recovered. One month after, first bleeding patient presented a second bleeding. She underwent emergent resection in asleep surgery. Fortunately, she finally did not report permanent language disturbances.

We would like to report some further technical considerations arising from our surgical experience on supratentorial cavernoma:

Our policy is to always remove hemosiderin ring surrounding cavernoma, even in non-epileptic patients, when functionally possible.

This approach frequently implies perilesional tissue resection larger than expected; thus, we think that neurophysiological monitoring is mandatory even when cavernoma is more distant than 1 cm from a functional area/pathway

In approaching cavernoma located into the parietal areas, we experienced awake surgery not only aiming at language but also at calculation (one case) and at visuo-spatial (one case) intra-operative assessment. Neglect and acalculia remain an underestimated cause of reduced quality of life in patients undergoing surgery in parietal areas. In both patients, explored function was preserved by a surgical injury.

We suggest to charge into the neuronavigation system two MR sequences: one with the aim to track cavernoma (usually T1-weighted images) and the other with the aim to track hemosiderin ring (usually T2 or SWI-weighted images). Although SWI can be limited by the so-called blooming artefact, we experienced a high utility in planning corticotomy based on SWI images charged into neuronavigation system.

Hemosiderin ring can be removed by using CUSA that can allow gentle removal of perilesional healthy tissue, while motor/language pathway can be traced by exploiting the stimulation effect carried out by the ultrasonic device. This approach is well known and widely used in glioma surgery.

An emerging intra-operative tool in CM surgery is ICG-videoangiography. In our experience, it was useful to identify venous malformation, often associated to and in intimate relation with cavernoma.

Some considerations about future perspective in this field of neurosurgery:

1. It would be interesting to test resting state MR (rsMR) application in patients affected by a cavernoma located in an eloquent area when function at risk is not sufficiently assessable at preoperative and intra-operative evaluation.

2. Brain plasticity in cavernoma patients has been not deeply investigated. As the authors interestingly reported in the case with incomplete CM resection, this approach could potentially allow a safer late repeated surgery.

Domenico d'Avella

Alessandro Della Puppa

Padova, Italy

# **DISCUSIÓN**



Nuestros resultados demuestran que mediante la aplicación de un protocolo racional e individualizado de evaluación intraoperatoria de funciones cerebrales en riesgo durante el procedimiento quirúrgico se consigue realizar, de forma segura, la resección de MCs y cavernomas localizados en áreas elocuentes.

En nuestro estudio se ha realizado la resección quirúrgica de lesiones extrínsecas utilizando un protocolo individualizado basado en la resección con referencias funcionales en un total de 53 pacientes. En todos los casos se han indentificado con éxito mediante EECI, áreas cerebrales funcionales. La identificación positiva de áreas elocuentes en todos los casos apoya:

- (1) El correcto proceso de selección de pacientes llevado a cabo. En todos los casos las lesiones expansivas extrínsecas se encontraban en íntima relación con áreas cerebrales funcionales.
- (2) La sensibilidad y utilidad de las técnicas de estimulación eléctrica intracerebral empleadas para la detección de áreas cerebrales elocuentes.

Además, de entre aquellos pacientes de nuestra serie que presentaron un deterioro neurológico postoperatorio (16/53), en ningún caso este empeoramiento fue de una función cerebral no evaluada intraoperatoriamente (por ejemplo, una alteración postoperatoria en el lenguaje en

un paciente intervenido bajo anestesia general y sin evaluación intraoperatoriamente el lenguaje). Este hecho corrobora la correcta selección individual de tareas a realizar durante la cirugía para testar las diferentes funciones cerebrales. Por contra, un daño neurológico en una función no evaluada durante el procedimiento significaría una mala planificación preoperatoria de las funciones cerebrales en riesgo.

Más allá de servirnos como guía en la evaluación funcional en todos los casos, el uso de las técnicas de mapeo cerebral y monitorización neurofisiológica modificó significativamente y de forma directa la técnica quirúrgica en 6 casos.

- En dos casos la resección de las respectivas MCs tuvo que ser detenida dada la invasión de la lesión al tracto cortico-espinal. En ambos casos se determinó la proximidad crítica de la resección al área funcional mediante el registro de PEMs generados por estimulación subcortical. Ambos pacientes presentaron un déficit neurológico transitorio, concretamente hemiparesia leve-moderada, que se resolvió dentro de los seis primeros meses de seguimiento. El deterioro transitorio de estos dos pacientes confirma por un lado la proximidad crítica de la zona de resección al tracto cortico-espinal y por otro lado confirma la preservación estructural y funcional de la vía motora.
- En un caso, el abordaje quirúrgico al cavernoma no fue posible y por tanto no fue resecado dada la imposibilidad de encontrar un área no elocuente en la que realizar la corticectomía de forma segura. El paciente no presentó clínica neurológica tras el procedimiento quirúrgico, ni se registraron eventos hemorrágicos o empeoramiento neurológico durante el seguimiento. Tras el intento fallido de resección quirúrgica se consideró la posibilidad de instaurar tratamiento alternativo con radiocirugía, pero en consenso con el paciente se desestimó. En contrapartida, durante el seguimiento se realizaron RMNfs con la intención de evaluar el fenómeno de reorganización de la función cerebral o plasticidad cerebral <sup>122,123,213</sup>.
- En un caso, durante la resección del ribete de hemosiderina alrededor del cavernoma, el registro neurofisiológico advirtió al neurocirujano de una proximidad crítica a la vía motora, deteniendo la resección de los restos de hemosiderina en el área en contacto con los tractos subcorticales. El paciente no presentó deterioro neurológico ni complicaciones durante el seguimiento.

- En los restantes dos casos, el mapeo cortical modificó el punto para la realización de la corticectomía para el abordaje de los respectivos cavernomas. Inicialmente el punto para realizar la corticectomía se había elegido como aquel punto en la trayectoria en que la distancia entre córtex y lesión es menor. El punto tuvo que ser modificado en estos dos casos por la constatación de corresponder el punto con un área funcional.

Tras analizar nuestros resultados, observamos que el uso de las técnicas de EECI tienen una utilidad específica durante la resección de lesiones extrínsecas expansivas a nivel supratentorial.

Tanto en el caso de MCs como en el caso de cavernomas, al tratarse ambas de lesiones típicamente subcorticales, las técnicas de EECI son útiles para comprobar que la zona en la cual se realizará la corticectomía que permite su abordaje quirúrgico carezca de función. Aunque clásicamente la vía de abordaje o trayectoria elegida para el tratamiento de lesiones subcorticales es aquella en la que la distancia entre córtex y lesión subcortical es menor, continuar con este dogma en lesiones localizadas en áreas elocuentes sin comprobar la no transgresión de zonas cerebrales funcionales durante nuestro acceso quirúrgico puede acarrear consecuencias devastadoras.

Se ha demostrado que las MCs, a pesar de las hipótesis iniciales, pueden no corresponderse con lesiones encapsuladas y circunscritas, sino que pueden presentar infiltración de hasta varios milímetros al parénquima cerebral adyacente <sup>214</sup>. Debido a este hecho y para disminuir la probabilidad de recurrencias locales algunos autores abogan por una resección supramarginal de las metástasis <sup>215</sup>. Esta resección supramarginal, que en teoría debe extenderse al parénquima cerebral normal, varios milímetros más allá de los límites macroscópicos de la lesión, a nuestro criterio no debe realizarse sin una evaluación individual, en tiempo real y durante la cirugía de las áreas funcionales en la periferia de la lesión.

En el caso de los cavernomas, las técnicas de EECI también demuestran una utilidad específica. Los cavernomas se encuentran frecuentemente rodeados por una capa de hemosiderina o gliosis que habitualmente está firmemente adherida al tejido cerebral <sup>216</sup>. No obstante, la resección completa de esta capa o ribete de hemosiderina se recomienda sobretodo para reducir

el riesgo de presentar crisis epilépticas tras el tratamiento <sup>169,216</sup>. En este sentido, el análisis de nuestros resultados nos lleva a determinar que la resección completa del ribete de hemosiderina cuando éste se encuentra firmemente adherido a una área elocuente o a un tracto subcortical elocuente sin el control intraoperatorio que nos proporciona las técnicas de EECI conlleva un riesgo inaceptable.

No debemos olvidar que el objetivo principal del tratamiento quirúrgico de las lesiones expansivas que nos ocupan en el presente trabajo es la resección completa de la tumoración. Este objetivo es justificado por el carácter maligno de la tumoración en el caso de las metástasis y por el riesgo de resangrado con consecuencias impredecibles y/o el control de las crisis epilépticas invalidantes en el caso de los cavernomas <sup>160,161,197</sup>. Aquellas técnicas que, aunque proporcionándonos un control preciso de la organización funcional cerebral, no nos permitiesen en una alta probabilidad realizar una resección completa de la lesión no serían útiles. Aplicando nuestro protocolo funcional hemos conseguido una resección completa, evaluada mediante una RMN postoperatoria, en el 94.33% (50/53) de los casos. Por tanto, aun implementando un protocolo de técnicas para la evaluación y preservación de la función cerebral en lesiones expansivas extrínsecas de diferente índole, hemos conseguido una resección completa de una vasta mayoría de las mismas.

Resulta destacable la alta proporción de déficits neurológicos transitorios que acompañan nuestros resultados de resección completa de las lesiones. En 16 de los 53 pacientes (30.18%) se observó un deterioro neurológico postoperatorio de carácter transitorio. Los pacientes precisaron un periodo de tres meses a un año para conseguir una recuperación funcional completa. Aunque la proporción de déficits neurológicos transitorios con respecto al total de pacientes es relativamente alta, en nuestra serie no se observó ningún caso de déficit neurológico permanente, que a su vez es uno de los principales objetivos a eludir en nuestro tratamiento. La alta proporción de déficits neurológicos transitorios es explicable por la alta elocuencia del parénquima cerebral adyacente a las lesiones, y por la resección realizada ajustando al máximo los límites de la resección con los límites funcionales. Por otra parte, la rápida recuperación de los déficits transitorios, antes de los seis meses de seguimiento en la mayoría de casos, demuestra la integridad anatómica y funcional del córtex cerebral elocuente y de los tractos subcorticales.

Por otro lado existe una diferencia en la proporción de déficits neurológicos transitorios acontecidos en los pacientes con MCs (18.18%) con respecto a los acontecidos en pacientes con cavernomas (50%). Esta diferencia, que se corrobora en los resultados de otros autores como veremos más adelante, posiblemente se corresponda con la particularidad de la resección del ribete de hemosiderina en los casos de cavernomas que se encuentra firmemente adherido a los tractos subcorticales, y la alteración que la disección de esta estructura produce sobre el parénquima elocuente.

Respecto a los déficits neurológicos postoperatorios en casos de pacientes con metástasis y como ya hemos comentado la discusión específica del artículo correspondiente, Walter et al., publican en 2011 una serie de casos de 20 pacientes con MCs únicas en el área central tratados quirúrgicamente <sup>217</sup>. Los autores reportan similares resultados comparados con los del presente trabajo, con una proporción de 15% (3/20) de pacientes con déficits neurológicos postoperatorios frente a nuestro resultado de 18.18% (6/33). Mientras que en nuestra serie el 100% de los pacientes recuperan totalmente el déficit, Walter et al. describen un caso con déficit neurológico permanente. Recientemente Chua et al., han publicado una revisión sistemática de estudios basados en el tratamiento quirúrgico de MCs en áreas elocuentes con la ayuda del mapeo cerebral con el paciente despierto <sup>218</sup>. Dicha revisión sistemática analiza los resultados de siete publicaciones entre la que se encuentra nuestro trabajo (artículo 1). Los autores incluyen un total de 104 pacientes entre los cuales se encuentran los nueve pacientes de nuestro estudio que fueron intervenidos utilizando la técnica de mapeo cerebral con el paciente despierto. En los resultados de la revisión sistemática se describe una proporción de déficits neurológicos transitorios que varía entre el 7% al 66% en los diferentes estudios, con una proporción media del 27% siendo en un 96% de los mismos, transitorios.

<b>Resultado Neurológico</b>	<b>Tan &amp; Black, 2001</b> <sup>219</sup>	<b>Weil &amp; Losner, 2005</b> <sup>220</sup>	<b>Shinoura et al. 2011</b> <sup>221</sup>	<b>Spena et al. 2013</b> <sup>222</sup>	<b>Kamp et al. 2015</b> <sup>223</sup>	<b>Joswig et al. 2016</b> <sup>224</sup>	<b>Sanmillan et al. 2017</b> <sup>225</sup>	<b>Total</b>
<b>Mejora Postoperatoria</b>	7 (33%)	14 (93%)	3 (21%)	3 (24%)	29 (85%)	1 (33%)	7 (78%)	76 (73%)
<b>Sin cambios Postoperatorios</b>	3 (14%)	0 (0%)	7 (50%)	3 (38%)		0 (0%)	0 (0%)	
<b>Empeoramiento Postoperatorio</b>	11 (53%)	1 (7%)	4 (29%)	3 (38%)	5 (15%)	2 (66%)	2 (22%)	28 (27%)
<b>Transitorio</b>	10 (91%)	1 (100%)	---	3 (100%)	5 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	23 (96%)
<b>Permanente</b>	1 (9%)	0 (0%)	---	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)

Tabla realizada a partir de datos obtenidos de: Chua et al. Awake Craniotomy for Resection of Brain Metastases: A systematic Review. World Neurosurgery 2018 <sup>218</sup>

En lo que respecta a los cavernomas, Zanello et al. publicaron en 2017 una serie de 50 pacientes con cavernomas localizados en áreas elocuentes a nivel supratentorial con similares características a los pacientes de nuestra serie de cavernomas (artículo 2) <sup>226</sup>. A diferencia de nuestra serie los casos incluidos en el trabajo de Zanello fueron tratados en varios centros, todos ellos localizados en Francia, y en todos los casos se utilizó como técnica de evaluación intraoperatoria de la función cerebral el mapeo cerebral con el paciente despierto. Si observamos los resultados de los autores y los comparamos con los nuestros observamos una alta similitud en los resultados en términos de proporción de resección completa (98% en el artículo de Zanello et al. vs 95% en nuestros resultados), resección del ribete de hemosiderina (82% vs 85% de los casos respectivamente) y control de crisis epilépticas (84.1% vs 85% de los pacientes libres de crisis al final del seguimiento). De forma muy interesante los autores también describen un porcentaje significativamente alto de déficits neurológicos transitorios (38%).

	<b>Zanello et al. 2017 <sup>226</sup></b>	<b>Sanmillan et al. 2018 <sup>227</sup></b>
<b>Número de Pacientes</b>	50	20
<b>Centros</b>	Multiples Centros	Un Centro
<b>Evaluación Funcional Intraoperatoria</b>	Mapeo cerebral Paciente Despierto	Mapeo cerebral Paciente Despierto + Técnicas neurofisiológicas (paciente anestesiado)
<b>Resección Total</b>	49/50 (98%)	19/20 (95%)
<b>Resección Ribete de Hemosiderina</b>	41/50 (82%)	17/20 (85%)
<b>Déficits Neurológicos Transitorios</b>	19/50 (38%)	10/20 (50%)
<b>Pacientes Libres de Crisis Epilépticas</b>	84.1%	85%

Como complicación relacionada directamente con el protocolo de abordaje funcional individualizado utilizando técnicas de EECI se registraron 3 crisis epilépticas intraoperatorias. Las crisis ocurrieron en un caso de un paciente con una MC y en dos casos en pacientes con cavernomas. En los tres casos las crisis intraoperatorias se produjeron durante el mapeo cerebral con la técnica de paciente dormido y control neurofisiológico. La incidencia global de crisis intraoperatorias en nuestra serie resultaría del 5.66% (3/53). Si tenemos en cuenta las diferentes técnicas de EECI utilizadas en nuestro trabajo, las crisis epilépticas ocurrieron en el 9.09% (3/33) de los casos de evaluación la función cerebral con el paciente dormido mientras que no se registraron crisis epilépticas en los 20 casos en los que se realizó una evaluación de la función con estimulación eléctrica en paciente despierto. Spina et al., publicó en 2017 un estudio en el que analiza los resultados de 20 centros europeos que realizan técnicas de EECI <sup>228</sup>. El estudio incluye datos de un total de 2098 pacientes, los cuales 863 (41.1%) fueron intervenidos con mapeo cerebral con paciente despierto y 1235 (58.8%) fueron intervenidos anestesiados empleándose técnicas neurofisiológicas de monitorización y mapeo. La incidencia de crisis epilépticas intraoperatorias evidenciada fue de 18.6% en los casos de mapeo cerebral con paciente despierto (variando entre los centros del 2.9% a 54.3%) y del 8.8% (variando entre centros de 0% a 100%) en los casos en los que se intervino al paciente anestesiado con técnicas

neurofisiológicas. Si comparamos nuestros resultados citados anteriormente con los resultados de este estudio multicéntrico europeo podemos observar que con la aplicación del protocolo de abordaje funcional descrito nuestro grupo consigue obtener una incidencia baja de crisis epilépticas intraoperatorias. En los tres casos de nuestra serie que presentaron crisis epilépticas intraoperatorias, el evento finalizó rápidamente con la aplicación de suero frío sobre el córtex cerebral y su aparición no impidió el proseguir con el procedimiento quirúrgico. Asimismo en los tres casos se consiguió una resección completa de la lesión pese a la crisis epiléptica.

Además de los casos de crisis epiléptica intraoperatoria se registró una complicación grave en un paciente, consistente en un infarto venoso con resultado fatal. Aunque esta complicación está claramente relacionada con el tratamiento quirúrgico en sí mismo, no pensamos que tenga una relación directa y significativa con el empleo de las EECI.

Algunos autores describen la resección quirúrgica de lesiones similares a las descritas en nuestra serie sin utilizar técnicas de EECI, basando la preservación funcional de los pacientes en referencias anatómicas <sup>176,209,229</sup>. Para ello dichos autores utilizan la tecnología que permite fusionar y emplear las imágenes de RMN, RMNf y DTI integradas en los neuronavegadores quirúrgicos. La RMNf, a día de hoy, no permite una discriminación entre las áreas elocuentes que son cruciales para la ejecución normal de función y por tanto a respetar durante la cirugía de aquellas áreas, que si bien es cierto presentan “activación” durante la ejecución de la función, no son esenciales para el desarrollo normal de la misma, y su resección no determinará un déficit neurológico permanente <sup>230</sup>. Además se han descrito falsos positivos y falsos negativos de la técnica debidos a los cambios locales producidos posiblemente por el metabolismo tumoral y el edema peritumoral <sup>114,231</sup>. Por otro lado, la gran limitación del DTI y la tractografía es la alta variabilidad inter-operador al reconstruir las fibras de los tractos y por tanto su falta de exactitud. En 2017 y con objeto de estudiar esta variabilidad, se publicó un estudio en el que se remitieron 96 paquetes de datos de DTI a 20 grupos de investigadores de 12 países para que realizasen la reconstrucción tractográfica <sup>232</sup>. El resultado más llamativo fue que los tractogramas resultantes contenían más tractos inválidos (correspondientes a conexiones inexistentes en la realidad) que válidos, y más del 50% de estos tractos inválidos se detectaron sistemáticamente entre los diferentes grupos. Este resultado demuestra la ineficacia real de los algoritmos de reconstrucción tractográfica actuales para controlar los falsos positivos y por



tanto evidencia que la existencia de tractos en las técnicas de DTI debe complementarse siempre con otros métodos anatómicos y electrofisiológicos. Por último, al integrar las imágenes resultantes de estas técnicas de imagen a la neuronavegación quirúrgica, se le suma una nueva fuente potencial de error como es el fenómeno del desplazamiento cerebral o *Brain Shift*, que puede contribuir a incrementar nuestra inexactitud durante la cirugía <sup>180,233</sup>. Por todo esto, y según nuestro criterio, el empleo de esta tecnología durante las cirugías es una ayuda muy valiosa que nos permite una mejor orientación durante el procedimiento, pero esta tecnología todavía no es lo suficientemente exacta ni precisa para confiar la preservación funcional de los pacientes, únicamente a estas técnicas y prescindiendo de las técnicas de mapeo cerebral clásicas.

Dada la clásicamente atribuida alta morbilidad de la cirugía en áreas elocuentes, otros autores abogan por el uso de tratamientos alternativos o de segunda elección para estas lesiones, como es la radiocirugía <sup>210,234-236</sup>. Aun siendo al radiocirugía una opción válida para el tratamiento de las MCs, el tratamiento de primera línea estándar y más aceptado en la mayoría de centros continúa siendo la cirugía seguida de radioterapia holocraneal <sup>139,162,163</sup>. En el caso de los cavernomas, la reducción de la probabilidad de nuevos sangrados aportado por el efecto trombo-obliterativo de la radiocirugía sobre los angiomas cavernosos es cuestionable <sup>237-239</sup>. Aunque los efectos secundarios de la radiocirugía pueden ser minimizados con una correcta selección de la diana y planificación de la dosis, su efecto no es inocuo. Se han descrito casos de edema, necrosis, crisis epilépticas y degeneración quística secundarios al tratamiento con radiocirugía. La posible ocurrencia de estos efectos secundarios nocivos en un área elocuente puede desencadenar la aparición de déficits neurológicos permanentes en el paciente <sup>240-242</sup>. Teniendo en cuenta lo resultados obtenidos en cuanto a resección completa, déficits neurológicos permanentes y complicaciones asociadas a la cirugía en nuestra serie de MCs y cavernomas en áreas elocuentes supratentoriales, pensamos que no está justificada la modificación del esquema de tratamiento más efectivo en estos pacientes en favor de un tratamiento de segunda línea, fundamentando este cambio únicamente por el hecho de que la lesión asiente en un área considerada elocuente.

Como limitaciones a nuestro trabajo hemos de destacar primeramente que se trata de un estudio retrospectivo. Como segundo punto a destacar el número de pacientes incluidos en el

estudio es limitado. Aun componiéndose de un número limitado de pacientes, estudios de similares características publicados previamente y realizados en un único centro poseen tamaños muestrales muy similares a los nuestros <sup>200,202,203–206,208,209,217,229,243–245</sup>. De la misma manera, la duración del periodo de seguimiento en ambas series estudiadas es relativamente corto. Este periodo de seguimiento fue de seis meses en el caso de las MCs y de un año en el caso de los cavernomas. Aunque el periodo elegido pensamos que fue apropiado para evaluar la principal variable a estudio que era la existencia de déficits neurológicos postoperatorios y discriminar aquellos transitorios de los permanentes, este periodo puede resultar demasiado corto para evaluar otras variables como la supervivencia, la recidiva local, los nuevos eventos hemorrágicos o el control de crisis epilépticas. Extender el periodo de seguimiento hubiera podido aportar nuevos datos a tener en cuenta y analizar.

En la realización de nuestro estudio nos hemos centrado en el estudio de MCs y cavernomas. Aunque pensamos que estas lesiones son un ejemplo claro de lesiones expansivas y de origen extrínseco diagnosticado frecuentemente, no son las únicas existentes. Otras lesiones cerebrales expansivas y de origen extrínseco se hubiesen podido estudiar, aunque con distintas connotaciones. Otro ejemplo de lesión intracerebral de origen extrínseco en la que las técnicas de EECI también podrían resultar de utilidad son las malformaciones arteriovenosas en áreas elocuentes <sup>246</sup>. Las malformaciones arteriovenosas se componen de comunicaciones directas anómalas entre venas y arterias que poseen en la mayor parte de casos una estructura central o “*nidus*” que se localizan en el seno de parénquima cerebral anatómica y funcionalmente normal. Aunque este *nidus* podría conferir a la lesión un cierto carácter expansivo, la alteración morfológica de las malformaciones arteriovenosas es mucho más extensa, siguiendo las ramificaciones de los aportes arteriales y las venas de drenaje patológicas, que podrían entenderse como zonas infiltrantes y que lo diferencian de lesiones con un carácter mucho más focal como los cavernomas o las MCs. Además las malformaciones arteriovenosas, a diferencia de los cavernomas, son lesiones vasculares de alto flujo. Esto contribuye fundamentalmente al alto propio riesgo hemorrágico de la lesión, a la alteración de las pruebas de imagen basadas en flujo sanguíneo (RMNf), y al riesgo de hemorragia durante la cirugía. Aunque el tratamiento quirúrgico de las malformaciones arteriovenosas a grandes rasgos y de una manera simplificada consiste en el cierre mecánico de los aportes arteriales hasta el cese de aporte sanguíneo al *nidus* y posteriormente la resección completa del *nidus* de la malformación con coagulación de sus drenajes venosos, y que ésto no debe suponer teóricamente una transgresión al parénquima

cerebral normal, sí que existen casos en los que el parénquima cerebral resulta violado. Existen también casos de malformaciones arteriovenosas en que el *nidus* se encuentra fragmentado entre parénquima cerebral o con límites mal definidos <sup>247</sup>. Las características diferenciales mencionadas previamente justifican a nuestro parecer que las malformaciones arteriovenosas deban ser estudiadas a fondo en un trabajo independiente.

Tras nuestro trabajo se abren nuevas líneas de investigación. Por un lado se debe estudiar la utilidad específica de las técnicas de EECI para el tratamiento quirúrgico de otras lesiones, que como hemos explicado, pueden presentar características diferenciales. Otra vertiente a estudio debería dirigirse a analizar el consumo de recursos, incluido el tiempo, y el coste efectividad del uso de estas técnicas. Finalmente, especialmente en lesiones de naturaleza benigna como los cavernomas, un periodo de seguimiento más prolongado podría aportar mas datos sobre el impacto de nuestro tratamiento sobre la historia natural de la enfermedad. La realización de estos estudios van a determinar la normalización del uso de las técnicas de EECI.

# **CONCLUSIONES**

Las técnicas de EECI para la evaluación y preservación de la función cerebral, realizadas por un equipo multidisciplinar entrenado, para el tratamiento quirúrgico de lesiones expansivas intracerebrales a nivel supratentorial, son técnicas seguras, y se asocian a un bajo índice de complicaciones. Además los resultados de nuestro trabajo aportan nuevos datos a la literatura científica y contribuyen a la confirmar su efectividad evitando los déficits neurológicos permanentes en la cirugía cerebral en área elocuente.

La aplicación racional de un protocolo de abordaje funcional individualizado utilizando una combinación elegida preoperatoriamente de técnicas de mapeo cerebral con paciente despierto y/o técnicas neurofisiológicas de mapeo y monitorización de la función cerebral ofrecen una valiosa ayuda en momentos clave del tratamiento quirúrgico de lesiones expansivas de origen extrínseco localizadas en áreas elocuentes a nivel supratentorial. La información aportada por estas técnicas nos permite modificar la estrategia quirúrgica, adaptándola a las necesidades de cada momento con el fin de preservar la función cerebral del paciente. De esa manera contribuyen a minimizar los déficits neurológicos permanentes del paciente a la vez que se realiza un tratamiento quirúrgico de la lesión que presenta.

# **BIBLIOGRAFÍA**

1. Eling P, Finger S, Whitaker H. Franz Joseph Gall and music. In: *Progress in Brain Research*. Vol 216. ; 2015:3-32.
2. Eling P, Finger S, Whitaker H. On the origins of organology: Franz Joseph Gall and a girl named Bianchi. *Cortex*. 2017;86:123-131.
3. Eling P, Finger S. Franz Joseph Gall on greatness in the fine arts: A collaboration of multiple cortical faculties of mind. *Cortex*. 2015;71:102-115.
4. Bilal M, Edwards B, Loukas M, Oskouian RJ, Tubbs RS. Johann Gaspar Spurzheim: A Life Dedicated to Phrenology. *Cureus*. 2017;9(5):e1295.
5. André C. Phrenology and the Rwandan genocide. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(4):277-282.
6. Ford EB. Lie detection: Historical, neuropsychiatric and legal dimensions. *Int J Law Psychiatry*. 2006;29(3):159-177.
7. Vicianova M. Historical Techniques of Lie Detection. *Eur J Psychol*. 2015;11(3):522-534.
8. de Souza LC, Teixeira AL, de Oliveira GNM, Caramelli P, Cardoso F. A critique of phrenology in *Moby-Dick*. *Neurology*. 2017;89(10):1087-1090.
9. Berker EA, Berker AH, Smith A. Translation of Broca ' s 1865 Localization of Speech in the Third Left Frontal Convolution. *Arch Neurol*. 1986;43(10):1065-72
10. Mohammed N, Narayan V, Patra DP, Nanda A. Louis Victor Leborgne ("Tan"). *World Neurosurg*. 2018;114:121-125.
11. Gross CG. The Discovery of Motor Cortex and its Background. *J Hist Neurosci*. 2007;16(3):320-331.
12. Boling W, Olivier A, Fabinyi G. Historical Contributions to the Modern Understanding of Function in the Central Area. *Neurosurgery*. 2002;50(6):1296-1310.
13. Horsley V. Remarks on Ten consecutive cases of operations upon the brain and cranial cavity to illustrate the details and safety of the method employed (what a table). *Br Med J*. 1887.
14. Horsley V. The Linacre Lecture: On the function of the so-called motor area of the brain: Delivered to the Master and Fellows of St. John's College, Cambridge, May 6th, 1909. *Br Med J*. 1909;2(2533):121-132.

15. Grunbaum ASF, Sherrington CS. Observations on the Physiology of the Cerebral Cortex of the Anthropoid Apes. *Proc R Soc London*. 1903;72(477-486):152-155.
16. Uematsu S, Lesser RP, Gordon B. Localization of Sensorimotor Cortex. *Neurosurgery*. 1992;30(6):904-913.
17. Pendleton C, Zaidi HA, Chaichana KL, et al. Harvey Cushing's contributions to motor mapping: 1902-1912. *Cortex*. 2012;48(1):7-14.
18. Cushing H. A note upon the faradic stimulation of the postcentral gyrus in conscious patients. *Brain*. 1909;32(1):44-53.
19. Rasmussen T. Dr. Wilder Penfield 1891-1976. *J Neurosurg*. 1976. 249-250
20. Rasmussen TB. Wilder Penfield: his legacy to neurology. Surgical treatment of epilepsy. *Can Med Assoc J*. 1977;116(12):1369-1370.
21. Preul MC, Feindel W. Origins of Wilder Penfield's surgical technique. The role of the "Cushing ritual" and influences from the European experience. *J Neurosurg*. 1991;75:812-820.
22. Gill AS, Binder DK. Wilder Penfield, Pío del Río-Hortega, and the discovery of oligodendroglia. *Neurosurgery*. 2007;60(5):63-64.
23. Penfield W. Some observations on the cerebral cortex of man. *Proc R Soc London Ser B, Biol Sci*. 1947;134(876):329-347.
24. Ladino LD, Rizvi S, Téllez-Zenteno JF. The Montreal procedure: The legacy of the great Wilder Penfield. *Epilepsy Behav*. 2018;83(69):151-161.
25. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of a man as studied by electrical stimulation. *Brain*. 1937;60(4):389-443.
26. Pogliano C. Penfield's Homunculus and Other Grotesque Creatures from the Land of If. *Nuncius*. 2012;27:141-162.
27. Schott GD. Penfield's homunculus: a note on cerebral cartography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(4):329-333.
28. Penfield W, Rasmussen T. Vocalization and arrest of speech. *Arch Neurol Psychiatry*. 1949;61(1):21.



29. Whitaker HA, Ojemann GA. Graded localisation of naming from electrical stimulation mapping of left cerebral cortex. *Nature*. 1977;270(5632):50-51.
30. Ojemann G, Mateer C. Human language cortex: localization of memory, syntax, and sequential motor-phoneme identification systems. *Science (80- )*. 1979;205(4413):1401-1403.
31. Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. *J Neurosurg*. 1989;71(3):316-326.
32. Berger MS, Kincaid J, Ojemann GA, Lettich E. Brain Mapping Techniques to Maximize Resection, Safety, and Seizure Control in Children with Brain Tumors. *Neurosurgery*. 1989;25(5):786-792.
33. Ojemann GA, Ward AA. Speech representation in ventrolateral thalamus. *Brain*. 1971;94(4):669-680.
34. Ojemann GA. Individual variability in cortical localization of language. *J Neurosurg*. 1979;50(2):164-169.
35. Ojemann SG, Berger MS, Lettich E, Ojemann GA. Localization of language function in children: results of electrical stimulation mapping. *J Neurosurg*. 2003;98(3):465-470.
36. Skirboll SS, Ojemann GA, Berger MS, Lettich E, Winn HR. Functional cortex and subcortical white matter located within gliomas. *Neurosurgery*. 1996;38(4):678-84; discussion 684-5.
37. Haglund MM, Berger MS, Shamseldin M, Lettich E, Ojemann GA. Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. *Neurosurgery*. 1994;34(4):567-76;
38. LeRoux PD, Berger MS, Haglund MM, Pilcher WH, Ojemann GA. Resection of intrinsic tumors from nondominant face motor cortex using stimulation mapping: report of two cases. *Surg Neurol*. 1991;36(1):44-48.
39. Neuloh G, Schramm J. Intraoperative neurophysiological mapping and monitoring for supratentorial procedures. In: *Neurophysiology in Neurosurgery*. Elsevier; 2002:330-401.
40. Carter LP, Raudzens PA, Gaines C, Crowell RM. Somatosensory evoked potentials and cortical blood flow during craniotomy for vascular disease. *Neurosurgery*. 1984;15(1):22-28.

41. Symon L, Wang AD, Costa e Silva IE, Gentili F. Perioperative use of somatosensory evoked responses in aneurysm surgery. *J Neurosurg.* 1984;60(2):269-275.
42. Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J. Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description. *Neurosurgery.* 1993;32(2):219-226.
43. Szelényi A. Intraoperative neurophysiological monitoring under general anesthesia. In: Duffau H, ed. *Brain Mapping: From Neural Basis of Cognition to Surgical Applications.* Springer-Verlag Wien; 2011:287-294.
44. Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J. Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description. *Neurosurgery.* 1993;32(2):219-226.
45. Sala F, Lanteri P. Brain surgery in motor areas: the invaluable assistance of intraoperative neurophysiological monitoring. *J Neurosurg Sci.* 2003;47(2):79-88.
46. Deletis V. What does intraoperative monitoring of motor evoked potentials bring to the neurosurgeon? *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147(10):1015-1017.
47. Catani M. From hodology to function. *Brain.* 2007;130(3):602-605.
48. Catani M, Ffytche DH. The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain.* 2005;128(10):2224-2239.
49. Duffau H, Velut S, Mitchell M-C, Gatignol P, Capelle L. Intra-operative mapping of the subcortical visual pathways using direct electrical stimulations. *Acta Neurochir (Wien).* 2004;146(3):265-270.
50. Duffau H, Denvil D, Lopes M, et al. Intraoperative mapping of the cortical areas involved in multiplication and subtraction: an electrostimulation study in a patient with a left parietal glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(6):733-738.
51. Roux F-E, Boetto S, Sacko O, Chollet F, Trémoulet M. Writing, calculating, and finger recognition in the region of the angular gyrus: a cortical stimulation study of Gerstmann syndrome. *J Neurosurg.* 2003;99(4):716-727.
52. Riva M, Casarotti A, Comi A, Pessina F, Bello L. Brain and Music: An Intraoperative Stimulation Mapping Study of a Professional Opera Singer. *World Neurosurg.* 2016;93:486.e13-486.e18.

53. Roux F-E, Borsa S, Démonet J-F. “The Mute Who Can Sing”: a cortical stimulation study on singing. *J Neurosurg.* 2009;110(2):282-288.
54. Chang EF, Breshears JD, Raygor KP, Lau D, Molinaro AM, Berger MS. Stereotactic probability and variability of speech arrest and anomia sites during stimulation mapping of the language dominant hemisphere. *J Neurosurg.* 2017;126(1):114-121.
55. Vigneau M, Beaucousin V, Hervé PY, et al. Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage.* 2006;30(4):1414-1432.
56. Hyder R, Kamel N, Boon TT, Reza F. Mapping of language brain areas in patients with brain tumors. In: *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. Vol 2015. IEEE; 2015:626-629.
57. Duffau H. Hodotopy, neuroplasticity and diffuse gliomas. *Neurochirurgie.* 2017;63(3):259-265.
58. Barz A, Noack A, Baumgarten P, Seifert V, Forster M-T. Motor Cortex Reorganization in Patients with Glioma Assessed by Repeated Navigated Transcranial Magnetic Stimulation—A Longitudinal Study. *World Neurosurg.* 2018;112:e442-e453.
59. Conway N, Wildschuetz N, Moser T, et al. Cortical plasticity of motor-eloquent areas measured by navigated transcranial magnetic stimulation in patients with glioma. *J Neurosurg.* 2017;127(5):981-991.
60. Majos A, Bryszewski B, Jaskólski D, Błasiak-Kołacińska N, Stefańczyk L, Majos A. Reorganization of Language Areas in Patient with a Frontal Lobe Low Grade Glioma – fMRI Case Study. *Polish J Radiol.* 2015;80:290-295.
61. Kristo G, Raemaekers M, Rutten G-J, de Gelder B, Ramsey NF. Inter-hemispheric language functional reorganization in low-grade glioma patients after tumour surgery. *Cortex.* 2015;64:235-248.
62. Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. *J Neurosurg.* 2007;106(6):1117-1133.
63. Passarelli V, Pinto LF, Jorge CL, et al. The intracarotid etomidate Wada test: A 54-patient series. *Epilepsy Behav.* 2014;39:73-77.
64. Alonso F, Sweet J, Miller J. Speech mapping using depth electrodes: The “electric Wada.” *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;144:88-90.

65. Bollo RJ, Carlson C, Schevon C, Wisoff JH, Devinsky O, Weiner HL. Extraoperative Functional Mapping and Staged Resection of Supratentorial Tumors near Eloquent Cortex in Children. *Pediatr Neurosurg.* 2009;45(3):175-180.
66. Kral T, Kurthen M, Schramm J, Urbach H, Meyer B. Stimulation mapping via implanted grid of electrodes prior to surgery for gliomas in highly eloquent cortex. *Neurosurgery.* 2007;61(suppl\_1):ONS-36-ONS-43.
67. Rosselli M, Ardila A, Florez A, Castro C. Normative data on the boston diagnostic aphasia examination in a spanish-speaking population. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1990;12(2):313-322.
68. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971;9(1):97-113.
69. Sierpowska J, Gabarrós A, Fernandez-Coello A, et al. Words are not enough: nonword repetition as an indicator of arcuate fasciculus integrity during brain tumor resection. *J Neurosurg.* 2017;126(2):435-445.
70. Sierpowska J, Gabarrós A, Ripollés P, et al. Intraoperative electrical stimulation of language switching in two bilingual patients. *Neuropsychologia.* 2013;51(13):2882-2892.
71. Paushter DM, Modic MT, Borkowski GP, Weinstein MA, Zeman RK. Magnetic resonance. Principles and applications. *Med Clin North Am.* 1984;68(6):1393-1421.
72. Mills CM, Brant-Zawadzki M, Crooks LE, Kaufman L. Nuclear magnetic resonance imaging: applications for neurological abnormalities. *Radiat Med.* 1(1):1-7.
73. Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(13):5951-5955.
74. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(12):5675-5679.
75. Buchbinder BR. Functional magnetic resonance imaging. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 135. ; 2016:61-92.

76. Hamada H, Matsuzawa D, Sutoh C, et al. Comparison of brain activity between motor imagery and mental rotation of the hand tasks: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Imaging Behav.* January 2018.
77. Rotte M, Kanowski M, Heinze H-J. Functional Magnetic Resonance Imaging for the Evaluation of the Motor System: Primary and Secondary Brain Areas in Different Motor Tasks. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2002;78(1):3-16.
78. Blacker D, Byrnes ML, Mastaglia FL, Thickbroom GW. Differential activation of frontal lobe areas by lexical and semantic language tasks: A functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Neurosci.* 2006;13(1):91-95.
79. Gan G, Büchel C, Isel F. Effect of language task demands on the neural response during lexical access: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Behav.* 2013;3(4):402-416.
80. Shurtleff H, Warner M, Poliakov A, et al. Functional magnetic resonance imaging for presurgical evaluation of very young pediatric patients with epilepsy. *J Neurosurg Pediatr.* 2010;5(5):500-506.
81. Roux FE, Boulanouar K, Ranjeva JP, et al. Usefulness of motor functional MRI correlated to cortical mapping in Rolandic low-grade astrocytomas. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(1):71-79.
82. Xiong J, Rao S, Gao JH, Woldorff M, Fox PT. Evaluation of hemispheric dominance for language using functional MRI: a comparison with positron emission tomography. *Hum Brain Mapp.* 1998;6(1):42-58.
83. Yetkin FZ, Mueller WM, Morris GL, et al. Functional MR activation correlated with intraoperative cortical mapping. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18(7):1311-1315.
84. Benson RR, FitzGerald DB, LeSueur LL, et al. Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology.* 1999;52(4):798-809.
85. Rutten GJM, Ramsey NF, van Rijen PC, van Veelen CWM. Reproducibility of fMRI-Determined Language Lateralization in Individual Subjects. *Brain Lang.* 2002;80(3):421-437.

86. FitzGerald DB, Cosgrove GR, Ronner S, et al. Location of language in the cortex: a comparison between functional MR imaging and electrocortical stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18(8):1529-1539.
87. Roux F-E, Boulanouar K, Lotterie J-A, Mejdoubi M, LeSage JP, Berry I. Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery.* 2003;52(6):1335-45;
88. Simos PG, Papanicolaou AC, Breier JI, et al. Localization of language-specific cortex by using magnetic source imaging and electrical stimulation mapping. *J Neurosurg.* 1999;91(5):787-796.
89. Mahvash M, Maslehaty H, Jansen O, Mehdorn HM, Petridis AK. Functional magnetic resonance imaging of motor and language for preoperative planning of neurosurgical procedures adjacent to functional areas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;123:72-77.
90. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(6):469-480.
91. Obenaus A, Jacobs RE. Magnetic Resonance Imaging of Functional Anatomy: Use for Small Animal Epilepsy Models. *Epilepsia.* 2007;48(s4):11-17.
92. Peters JM, Taquet M, Prohl AK, et al. Diffusion tensor imaging and related techniques in tuberous sclerosis complex: review and future directions. *Future Neurol.* 2013;8(5):583-597.
93. Mori S, Zhang J. Principles of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research. *Neuron.* 2006;51(5):527-539.
94. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med.* 2000;44(4):625-632.
95. 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;15:659-672.
96. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PCM, Mori S. Fiber Tract-based Atlas of Human White Matter Anatomy. *Radiology.* 2004;230(1):77-87.
97. Catani M, Thiebaut De Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex.* 2008;44(8):1105-1132.

98. Lawes INC, Barrick TR, Murugam V, et al. Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *Neuroimage*. 2008;39(1):62-79.
99. Catani M, Mesulam M. What is a disconnection syndrome? *Cortex*. 2008;44(8):911-913.
100. Abhinav K, Yeh F-C, Mansouri A, Zadeh G, Fernandez-Miranda JC. High-definition fiber tractography for the evaluation of perilesional white matter tracts in high-grade glioma surgery. *Neuro Oncol*. 2015;17(9):1199-1209.
101. Drake-Pérez M, Boto J, Fitsiori A, Lovblad K, Vargas MI. Clinical applications of diffusion weighted imaging in neuroradiology. *Insights Imaging*. 2018;9(4):535-547.
102. Kuhnt D, Bauer MHA, Becker A, et al. Intraoperative Visualization of Fiber Tracking Based Reconstruction of Language Pathways in Glioma Surgery. *Neurosurgery*. 2012;70(4):911-920.
103. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*. 2002;17(1):77-94.
104. Sartorius CJ, Berger MS. Rapid termination of intraoperative stimulation-evoked seizures with application of cold Ringer's lactate to the cortex. Technical note. *J Neurosurg*. 1998;88(2):349-351.
105. Szelényi A, Kothbauer KF, Deletis V. Transcranial electric stimulation for intraoperative motor evoked potential monitoring: Stimulation parameters and electrode montages. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(7):1586-1595.
106. MacDonald DB, Skinner S, Shils J, Yingling C. Clinical Neurophysiology. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(12):2291-2316.
107. Sanmillan JL, Plans G, Gabarrós A, Fernández-Conejero I. Letter to the Editor: Threshold criterion in transcranial motor evoked potentials. *J Neurosurg*. 2017;126(5):1744-1746.
108. Romstöck J, Fahlbusch R, Ganslandt O, Nimsky C, Strauss C. Localisation of the sensorimotor cortex during surgery for brain tumours: feasibility and waveform patterns of somatosensory evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(2):221-229.

109. Cedzich CC, Taniguchi MM, Schäfer SS, Schramm JJ. Somatosensory evoked potential phase reversal and direct motor cortex stimulation during surgery in and around the central region. *Neurosurgery*. 1996;38(5):962-970.
110. Nossek E, Korn A, Shahar T, et al. Intraoperative mapping and monitoring of the corticospinal tracts with neurophysiological assessment and 3-dimensional ultrasonography-based navigation. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114(3):738-746.
111. Plans G, Fernández-Conejero I, Rifà-Ros X, Fernández-Coello A, Rosselló A, Gabarrós A. Evaluation of the High-Frequency Monopolar Stimulation Technique for Mapping and Monitoring the Corticospinal Tract in Patients With Supratentorial Gliomas. A Proposal for Intraoperative Management Based on Neurophysiological Data Analysis in a Series of Ninety-Two Patients. *Neurosurgery*. 2017;81(4):585-594.
112. Duffau H, Capelle L, Sichez J, et al. Intra-operative direct electrical stimulations of the central nervous system: the Salpêtrière experience with 60 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(11):1157-1167.
113. Gabarros A, Martino J, Juncadella M, et al. Intraoperative identification of the supplementary motor area in neurooncological surgery. *Neurocir (Asturias, Spain)*. 2011;22(2):123-132.
114. Martino J, Gabarrós A, Deus J, et al. Intrasurgical mapping of complex motor function in the superior frontal gyrus. *Neuroscience*. 2011;179:131-142.
115. Catani M, Mesulam MM, Jakobsen E, et al. A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. *Brain*. 2013;136(Pt 8):2619-2628.
116. Chang EF, Raygor KP, Berger MS. Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons. *J Neurosurg*. 2015;122(2):250-261.
117. Kronfeld-Duenias V, Amir O, Ezrati-Vinacour R, Civier O, Ben-Shachar M. The frontal aslant tract underlies speech fluency in persistent developmental stuttering. *Brain Struct & Funct*. 2016;221(1):365-381.
118. Duffau H, Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro Oncol*. 2015;17(3):332-342.



119. Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. *J Neurosurg.* 2008;108(2):411-421.
120. Steinmetz H, Seitz RJ. Functional anatomy of language processing: neuroimaging and the problem of individual variability. *Neuropsychologia.* 1991;29(12):1149-1161.
121. Duffau H. A two-level model of interindividual anatomo-functional variability of the brain and its implications for neurosurgery. *Cortex.* 2017;86:303-313.
122. Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol.* 2005;4(8):476-486.
123. Southwell DG, Hervey-Jumper SL, Perry DW, Berger MS. Intraoperative mapping during repeat awake craniotomy reveals the functional plasticity of adult cortex. *J Neurosurg.* 2016;124(5):1460-1469.
124. Duffau H, Lopes M, Arthuis F, et al. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(6):845-851.
125. De Benedictis A, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake Mapping Optimizes the Extent of Resection for Low-Grade Gliomas in Eloquent Areas. *Neurosurgery.* 2010;66(6):1074-1084.
126. Nossek E, Matot I, Shahar T, et al. Intraoperative Seizures During Awake Craniotomy. *Neurosurgery.* 2013;73(1):135-140.
127. Ohue S, Kohno S, Inoue A, 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.* 2012;70(2):283-93
128. Duffau H. A personal consecutive series of surgically treated 51 cases of insular WHO Grade II glioma: advances and limitations. *J Neurosurg.* 2009;110(4):696-708.
129. Duffau H, Peggy Gatignol ST, Mandonnet E, Capelle L, Taillandier L. Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with Grade II glioma in the left dominant hemisphere. *J Neurosurg.* 2008;109(3):461-471.

130. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional Outcome after Language Mapping for Glioma Resection. *N Engl J Med.* 2008;358(1):18-27.
131. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery.* 2008;62(4):753-766.
132. D'Amico RS, Englander ZK, Canoll P, Bruce JN. Extent of Resection in Glioma—A Review of the Cutting Edge. *World Neurosurg.* 2017;103:538-549.
133. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma. *J Neurooncol.* 2016;130(2):269-282.
134. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2559-2565.
135. Osborn AG. Extra-Axial Neoplasms, Cysts and Tumor-Like Lesions. In: *Radiologic-Pathologic Correlations from Head to Toe.* Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2005:27-33.
136. Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, Rees JH, Schroeder JW. Patterns of Contrast Enhancement in the Brain and Meninges. *RadioGraphics.* 2007;27(2):525-551.
137. Osborn AG. Extra-axial neoplasms, cysts and tumor-like lesions. In: *Radiologic-Pathologic Correlations from Head to Toe: Understanding the Manifestations of Disease.* Springer, 2005.
138. Rapalino O, Smirniotopoulos JG. Extra-axial brain tumors. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier, 2016.
139. Gates M, Alsaïdi M, Kalkanis S. Surgical treatment of solitary brain metastases. *Prog Neurol Surg.* 2012;25:74-81.
140. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of Brain Metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(1):48-54.
141. Witlox WJA, Ramaekers BLT, Zindler JD, et al. The Prevention of Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer by Prophylactic Cranial Irradiation. *Front Oncol.* 2018;8:241.
142. Aizer AA, Lee EQ. Brain Metastases. *Neurol Clin.* 2018;36(3):557-577.
143. Brosnan EM, Anders CK. Understanding patterns of brain metastasis in breast cancer and designing rational therapeutic strategies. *Ann Transl Med.* 2018;6(9):163-163.

144. Lauko A, Thapa B, Venur VA, Ahluwalia MS. Management of Brain Metastases in the New Era of Checkpoint Inhibition. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(10):70.
145. Fidler IJ. The Biology of Brain Metastasis. *Cancer J.* 2015;21(4):284-293.
146. El Rassy E, Botticella A, Kattan J, Le Pécoux C, Besse B, Hendriks L. Non-small cell lung cancer brain metastases and the immune system: From brain metastases development to treatment. *Cancer Treat Rev.* 2018;68:69-79.
147. Berghoff AS, Preusser M. Role of the blood–brain barrier in metastatic disease of the central nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2018;149:57-66.
148. Weidle UH, Niewöhner J, Tiefenthaler G. The Blood-Brain Barrier Challenge for the Treatment of Brain Cancer, Secondary Brain Metastases, and Neurological Diseases. *Cancer Genomics Proteomics.* 12(4):167-177.
149. Fazakas C, Wilhelm I, Nagyószai P, et al. Transmigration of Melanoma Cells through the Blood-Brain Barrier: Role of Endothelial Tight Junctions and Melanoma-Released Serine Proteases. Guillemin GJ, ed. *PLoS One.* 2011;6(6):e20758.
150. Suki D. The Epidemiology of Brain Metastasis. In: *Intracranial Metastases.* Malden, Massachusetts, USA: Blackwell Publishing, Inc.; :20-34.
151. SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica. *Las Cifras Del Cáncer En España. 2018.;* 2018,.  
[https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf). Accedido el 4 de Septiembre de 2018.
152. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. *Brain Metastases: Epidemiology.* Vol 149. 1st ed. Elsevier B.V.; 2018.
153. Nayak L, DeAngelis LM, Robins HI, et al. Multicenter phase 2 study of patupilone for recurrent or progressive brain metastases from non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2015;121(23):4165-4172.
154. Sul J, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Cancer Treat Res.* 2007;136:1-21.
155. Nguyen TD, DeAngelis LM. Brain Metastases. *Neurol Clin.* 2007;25(4):1173-1192.
156. Giordana MT, Cordera S, Boghi A. Cerebral metastases as first symptom of cancer: a clinico-pathologic study. *J Neurooncol.* 2000;50(3):265-273.

157. D'Ambrosio AL, Agazzi S. Prognosis in patients presenting with brain metastasis from an undiagnosed primary tumor. *Neurosurg Focus*. 2007;22(3):E7.
158. Smith AB, Rushing EJ, Smirniotopoulos JG. Pigmented Lesions of the Central Nervous System: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2009;29(5):1503-1524.
159. Kaal ECA, Taphoorn MJB, Vecht CJ. Symptomatic management and imaging of brain metastases. *J Neurooncol*. 2005;75(1):15-20.
160. Mut M. Surgical treatment of brain metastasis: a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(1):1-8.
161. Rogne SG, Rønning P, Helseth E, et al. Craniotomy for brain metastases: A consecutive series of 316 patients. *Acta Neurol Scand*. 2012;126(1):23-31.
162. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2009;96(1):33-43.
163. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322(8):494-500.
164. Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J Neurooncol*. 2009;92(3):275-282.
165. Zhang X, Zhang W, Cao W-D, Cheng G, Liu B, Cheng J. A review of current management of brain metastases. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(3):1043-1050.
166. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96(1):45-68.
167. Dziedzic T, Kunert P, Matyja E, Ziora-Jakutowicz K, Sidoti A, Marchel A. Familial cerebral cavernous malformation. *Folia Neuropathol*. 2012;50(2):152-58.
168. Gross BA, Du R. Cerebral cavernous malformations: natural history and clinical management. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(7):771-777.
169. Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, et al. Cavernoma-related epilepsy: Review and recommendations for management-Report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2013;54(12):2025-2035.

170. Pagenstecher A, Stahl S, Sure U, Felbor U. A two-hit mechanism causes cerebral cavernous malformations: Complete inactivation of CCM1, CCM2 or CCM3 in affected endothelial cells. *Hum Mol Genet.* 2009.
171. Belousova O, Okishev D, Ignatova T, et al. Hereditary Multiple Cerebral Cavernous Malformations Associated with Wilson Disease and Multiple Lipomatosis. *World Neurosurg.* 2017;105:1034.e1-1034.e6.
172. Gastelum E, Sear K, Hills N, et al. Rates and characteristics of radiographically detected intracerebral cavernous malformations after cranial radiation therapy in pediatric cancer patients. *J Child Neurol.* 2015;30(7):842-849.
173. Bertalanffy H, Gerganov VM. Microsurgical or Radiosurgical Management of Intracranial Cavernomas. In: *Gamma Knife Neurosurgery in the Management of Intracranial Disorders.* Vienna: Springer Vienna; 2012:103-106.
174. McCormick WF, Hardman JM, Boulter TR. Vascular malformations of the brain, with special reference to those occurring in the posterior fossa. *J Neurosurg.* 1968;28(3):241-251.
175. Little JR, Awad IA, Jones SC, Ebrahim ZY. Vascular pressures and cortical blood flow in cavernous angioma of the brain. *J Neurosurg.* 1990;73(4):555-559.
176. Gralla J, Ganslandt O, Kober H, Buchfelder M, Fahlbusch R, Nimsky C. Image-guided removal of supratentorial cavernomas in critical brain areas: application of neuronavigation and intraoperative magnetic resonance imaging. *min - Minim Invasive Neurosurg.* 2003;46(2):72-77.
177. Grant G a, Farrell D, Silbergeld DL. Continuous somatosensory evoked potential monitoring during brain tumor resection. Report of four cases and review of the literature. *J Neurosurg.* 2002;97(3):709-713.
178. Quiñones-Hinojosa A, Lyon R, Du R, Lawton MT. Intraoperative motor mapping of the cerebral peduncle during resection of a midbrain cavernous malformation: Technical case report. *Neurosurgery.* 2005;56(4 Suppl.).
179. Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T, Alberti O, Siegel AM, Sure U. Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev.* 2002;25(1-2):1-5.

180. Nabavi A, Black PM, Gering DT, et al. Serial intraoperative magnetic resonance imaging of brain shift. *Neurosurgery*. 2001;48(4):787-788.
181. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg*. 1994;80(3):422-432.
182. Englot DJ, Han SJ, Lawton MT, Chang EF. Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations. *J Neurosurg*. 2011;115(6):1169-1174.
183. Paolini S, Morace R, Di Gennaro G, et al. Drug-resistant temporal lobe epilepsy due to cavernous malformations. *Neurosurg Focus*. 2006;21(1):e8.
184. Ene C, Kaul A, Kim L. *Natural History of Cerebral Cavernous Malformations*. Vol 143. 1st ed. Elsevier B.V.; 2017.
185. Del Curling O, Kelly DL, Elster AD, Craven TE. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg*. 1991;75(5):702-708.
186. Kim DS, Park YG, Choi JU, Chung SS, Lee KC. An analysis of the natural history of cavernous malformations. *Surg Neurol*. 1997;48(1):8-9.
187. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg*. 1995;83(5):820-824.
188. Moriarity JL, Wetzel M, Clatterbuck RE, et al. The natural history of cavernous malformations: a prospective study of 68 patients. *Neurosurgery*. 1999;44(6):1163-1166.
189. Porter PJ, Willinsky RA, Harper W, Wallace MC. Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *J Neurosurg*. 1997;87(2):190-197.
190. Akers A, Al-Shahi Salman R, A Awad I, et al. Synopsis of Guidelines for the Clinical Management of Cerebral Cavernous Malformations: Consensus Recommendations Based on Systematic Literature Review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel. *Neurosurgery*. 2017;80(5):665-680.
191. Al-Shahi Salman R, Berg MJ, Morrison L, Awad IA, Board on behalf of the AASA. Hemorrhage From Cavernous Malformations of the Brain: Definition and Reporting Standards. *Stroke*. 2008;39(12):3222-3230.

192. Aiba T, Tanaka R, Koike T, Kameyama S, Takeda N, Komata T. Natural history of intracranial cavernous malformations. *J Neurosurg.* 1995;83(1):56-59.
193. Flemming KD, Link MJ, Christianson TJH, Brown RD. Prospective hemorrhage risk of intracerebral cavernous malformations. *Neurology.* 2012;78(9):632-636.
194. Mouchtouris N, Chalouhi N, Chitale A, et al. Management of cerebral cavernous malformations: from diagnosis to treatment. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015(1):808314-808318.
195. Mokin M, Agazzi S, Dawson L, Primiani CT. Neuroimaging of Cavernous Malformations. 2017:1-5.
196. Wang KY, Idowu OR, Lin DDM. Radiology and imaging for cavernous malformations. *Handb Clin Neurol.* 2017;143:249-266.
197. Davies JM, Kim H, Lawton MT. Surgical treatment of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg Sci.* 2015;59(3):255-270.
198. Berger MS. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas. *Clin Neurosurg.* 1995;42:437-452.
199. Duffau H, Capelle L, Denvil D, et al. Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. *J Neurosurg.* 2003;98(4):764-778.
200. Grant GA, Farrell D, Silbergeld DL. Continuous somatosensory evoked potential monitoring during brain tumor resection. Report of four cases and review of the literature. *J Neurosurg.* 2002;97(3):709-713.
201. Sills AK. Current treatment approaches to surgery for brain metastases. *Neurosurgery.* 2005;57(5 Suppl):S24-32
202. D'Angelo VA, De Bonis C, Amoroso R, et al. Supratentorial cerebral cavernous malformations: clinical, surgical, and genetic involvement. *Neurosurg Focus.* 2006;21(1):e9.
203. Zhou H, Miller D, Schulte DM, et al. Transsulcal approach supported by navigation-guided neurophysiological monitoring for resection of paracentral cavernomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(1):69-78.
204. Sakurada K, Sato S, Sonoda Y, Kokubo Y, Saito S, Kayama T. Surgical resection of tumors located in subcortex of language area. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;149(2):123-130.

205. Wostrack M, Shibani E, Harmening K, et al. Surgical treatment of symptomatic cerebral cavernous malformations in eloquent brain regions. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(8):1419-1430.
206. Matsuda R, Coello AF, De Benedictis A, Martinoni M, Duffau H. Awake mapping for resection of cavernous angioma and surrounding gliosis in the left dominant hemisphere: surgical technique and functional results: clinical article. *J Neurosurg*. 2012;117(6):1076-1081.
207. Munoz L, Kellogg R. Selective excision of cerebral metastases from the precentral gyrus. *Surg Neurol Int*. 2013;4(1):66.
208. Batay F, Bademci G, Deda H. Critically Located Cavernous Malformations. *Minim Invasive Neurosurg*. 2007;50(2):71-76.
209. Esposito V, Paolini S, Morace R. Resection of a left insular cavernoma aided by a simple navigational tool. Technical note. *Neurosurg Focus*. 2006;21(1):e16.
210. Akers A, Al-Shahi Salman R, A. Awad I, et al. Synopsis of Guidelines for the Clinical Management of Cerebral Cavernous Malformations: Consensus Recommendations Based on Systematic Literature Review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel. *Neurosurgery*. 2017;80(5):665-680.
211. Luther N, Kondziolka D, Kano H, Mousavi SH, Flickinger JC, Lunsford LD. Motor function after stereotactic radiosurgery for brain metastases in the region of the motor cortex. *J Neurosurg*. 2013;119(3):683-688.
212. Hsu F, Nichol A, Ma R, Kouhestani P, Toyota B, McKenzie M. Stereotactic Radiosurgery for Metastases in Eloquent Central Brain Locations. *Can J Neurol Sci*. 2015;42(5):333-337.
213. Duffau H. Brain plasticity and tumors. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2008;33:3-33.
214. Kamp MA, Dibué M, Niemann L, et al. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(11):1981-1986.
215. Yoo H, Kim YZ, Nam BH, et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg*. 2009;110(4):730-736.



216. Chang EF, Gabriel RA, Potts MB, Berger MS, Lawton MT. Supratentorial cavernous malformations in eloquent and deep locations: surgical approaches and outcomes. Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;114(3):814-827.
217. Walter J, Kuhn SA, Waschke A, Kalff R, Ewald C. Operative treatment of subcortical metastatic tumours in the central region. *J Neurooncol.* 2011;103(3):567-573.
218. Chua TH, See AAQ, Ang BT, King NKK. Awake Craniotomy for Resection of Brain Metastases: A Systematic Review. *World Neurosurg.* 2018;120:e1128-e1135.
219. Tan TC, Black PML. Awake craniotomy for excision of brain metastases involving eloquent cortex. *Tech Neurosurg.* 2001;7(1):85-90.
220. Weil RJ, Lonser RR. Selective excision of metastatic brain tumors originating in the motor cortex with preservation of function. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1209-1217.
221. Shinoura N, Yamada R, Tabei Y, Saito K, Suzuki Y, Yagi K. Advantages and disadvantages of awake surgery for brain tumours in the primary motor cortex: institutional experience and review of literature. *Br J Neurosurg.* 2011;25(2):218-224.
222. Spena G, Garbossa D, Panciani PP, Griva F, Fontanella MM. Purely subcortical tumors in eloquent areas: awake surgery and cortical and subcortical electrical stimulation (CSES) ensure safe and effective surgery. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(9):1595-1601.
223. Kamp MA, Rapp M, Slotty PJ, et al. Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir (Wien).* 2015;157(6):905-911.
224. Joswig H, Bratelj D, Brunner T, Jacomet A, Hildebrandt G, Surbeck W. Awake Craniotomy: First-Year Experiences and Patient Perception. *World Neurosurg.* 2016;90:588-596.E2.
225. Sanmillan JL, Fernandez-Coello A, Fernandez-Conejero I, et al. Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region. *J Neurosurg.* 2016;126(3):1-10.
226. Zanello M, Wager M, Corns R, et al. Resection of cavernous angioma located in eloquent areas using functional cortical and subcortical mapping under awake conditions. Outcomes in a 50-case multicentre series. *Neurochirurgie.* 2017;63(3):219-226.

227. Sanmillan JL, Lopez-Ojeda P, Fernández-Conejero I, et al. Treatment of cavernous malformations in supratentorial eloquent areas: experience after 10 years of patient-tailored surgical protocol. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160(10):1963-1974.
228. Spena G, Schucht P, Seidel K, et al. Brain tumors in eloquent areas: A European multicenter survey of intraoperative mapping techniques, intraoperative seizures occurrence, and antiepileptic drug prophylaxis. *Neurosurg Rev*. 2017;40(2):287-298.
229. Kellogg R, Munoz L. Selective excision of cerebral metastases from the precentral gyrus. *Surg Neurol Int*. 2013;4(1):66.
230. Krainik A, Duffau H, Capelle L, et al. Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology*. 2004;62(8):1323-1332.
231. Roux F-E, Boulanouar K, Lotterie J-A, Mejdoubi M, LeSage JP, Berry I. Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery*. 2003;52(6):1335-1337.
232. Maier-Hein KH, Neher PF, Houde J-C, et al. The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nat Commun*. 2017;8(1):1349.
233. Reinges MHT, Nguyen H-H, Krings T, Hütter B-O, Rohde V, Gilsbach JM. Course of brain shift during microsurgical resection of supratentorial cerebral lesions: limits of conventional neuronavigation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004;146(4):369-77-discussion 377.
234. Dea N, Borduas M, Kenny B, Fortin D, Mathieu D. Safety and efficacy of Gamma Knife surgery for brain metastases in eloquent locations. *J Neurosurg*. 2010;113 Suppl:79-83.
235. Pintea B, Baumert B, Kinfe TM, Gousias K, Parpaley Y, Boström JP. Early motor function after local treatment of brain metastases in the motor cortex region with stereotactic radiotherapy/radiosurgery or microsurgical resection: A retrospective study of two consecutive cohorts. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):1-9.
236. Kida Y, Hasegawa T, Iwai Y, et al. Radiosurgery for symptomatic cavernous malformations: A multi-institutional retrospective study in Japan. *Surg Neurol Int*. 2015;6(Suppl 5):S249-57.
237. Gewirtz RJ, Steinberg GK, Crowley R, Levy RP. Pathological changes in surgically resected angiographically occult vascular malformations after radiation. *Neurosurgery*. 1998;42(4):733-738.

238. Karlsson B, Kihlström L, Lindquist C, Ericson K, Steiner L. Radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg.* 1998;88(2):293-297.
239. Salman RAS, Berg MJ, Morrison L, Awad IA. Hemorrhage from cavernous malformations of the brain: Definition and reporting standards. *Stroke.* 2008;39(12):3222-3230.
240. Hsu P-W, Chang C-N, Tseng C-K, et al. Treatment of Epileptogenic Cavernomas: Surgery versus Radiosurgery. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(1):116-120.
241. Kim DG, Choe WJ, Paek SH, Chung HT, Kim IH, Han DH. Radiosurgery of Intracranial Cavernous Malformations. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144(9):869-878.
242. Aiyama H, Yamamoto M, Kawabe T, et al. Complications after stereotactic radiosurgery for brain metastases: Incidences, correlating factors, treatments and outcomes. *Radiother Oncol.* 2018;129(2):364-369.
243. Daglioglu E, Ergungor F, Polat E, Nacar O. Microsurgical resection of supratentorial cerebral cavernomas. *Turk Neurosurg.* 2010;20(3):348-352.
244. Duffau H, Fontaine D. Successful resection of a left insular cavernous angioma using neuronavigation and intraoperative language mapping. *Acta Neurochir (Wien).* 2004;147(2):205-208.
245. Leal PRL, Houtteville JP, Etard O, Emery E. Surgical strategy for insular cavernomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2010;152(10):1653-1659.
246. Gabarros A, Young WL, McDermott MW, Lawton MT. Language and motor mapping during resection of brain arteriovenous malformations: indications, feasibility, and utility. *Neurosurgery.* 2011;68(3):744-752.
247. Lawton MT, Kim H, McCulloch CE, Mikhak B, Young WL. A Supplementary Grading Scale for Selecting Patients With Brain Arteriovenous Malformations for Surgery. *Neurosurgery.* 2010;66(4):702-713.



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA