



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
"Dr. Ernesto Ramos Bours"

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA GENERAL

TESIS

"PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ASTROCITOMA EN EL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO"

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA
DR. FABIÁN JACOBO MARTÍNEZ LÓPEZ

ASESOR
DR. LUÍS ARTURO DE LA MORA LÓPEZ

HERMOSILLO, SONORA

FEBRERO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mi Abuelita, que no espero para ver este sueño realizado,

A mi Mama que ha sido parte fundamental,

A Jorge y Lulu que siempre han estado,

A Adrián por que es parte del sueño,

A toda mi familia, cada uno sabe por que.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por ser mi Alma Mater.

Al Hospital General Regional “Rafael Pascasio Gamboa”

Al Hospital General del Estado de Sonora, “Ernesto Ramos Bours”

Al Dr. Francisco Gracia Gómez por escucharme y entenderme en momentos difíciles.

A los Drs. Marcos Serrato Félix, Joaquín Sánchez González y Luís Roberto De León Zamora, por la oportunidad que me brindaron.

Al Dr. Luís Arturo De La Mora López, por su ayuda para realizar este documento.

A todos los profesores del curso por compartir sus conocimientos.

A todos mis compañeros.

ÍNDICE

CAPITULO I. MARCO TEÓRICO.....	1
1.1 Breve historia de los astrocitomas.....	5
1.2 Epidemiología.....	5
1.3 Etiología.....	6
1.4 Clasificación.....	6
1.5 Pronóstico.....	6
1.6 Signos y síntomas.....	7
1.7 Diagnóstico y tratamiento.....	7
CAPITULO II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
2.1 Procedimiento de la investigación.....	8
2.2 Identificación de pacientes.....	8
2.3 Correlación de resultados.....	8
2.4 Presentación de resultados y análisis.....	8
CAPITULO III. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	16
3.1 Discusión	16
3.2 Conclusiones	17
BIBLIOGRAFÍA	18

INTRODUCCIÓN

Los gliomas son los tumores mas frecuentes del cerebro y sistema nervioso. En el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Medico la Raza, los gliomas representan un 22% de todas las neoplasias cerebrales tratadas quirúrgicamente. Los astrocitomas representan un 60 a 70% de todos los gliomas, en base a las características histológicas, se clasifican en 4 grados según la Organización Mundial de la Salud, (OMS). Es de relevancia pronostica el grado histológico de malignidad, los pacientes con astrocitoma pilocítico tienen muy buen pronostico. El promedio de vida de los pacientes con astrocitoma grado II es de alrededor 7 años, mientras que los pacientes con astrocitomas anaplasticos tienen una media de sobrevivida de la mitad del tiempo y los pacientes con glioblastoma tienen un pobre pronostico, el promedio de sobrevivida es de entre 9 y 11 meses. El diagnostico se establece por imagen y posteriormente por verificación histológica del espécimen de la cirugía.

Se localizaron 15 pacientes a los cuales se les realizo un cuestionario para determinar el estado funcional del paciente (Test de Karnofsky). Se recabo el expediente de cada uno, de donde se obtuvieron los siguientes datos, edad, sexo, localización anatómica del tumor, fecha del diagnostico clínico, fecha de la cirugía, manifestaciones clínicas pre-quirúrgicas y estado físico.

Se correlacionaron variables de interés. Se comparo la edad promedio entre el genero, se observo que no existen diferencias significativas, se correlacionó el puntaje del test de Karnofsky con la edad en cada paciente y se puede asegurar que existe una correlación muy baja entre la edad y el puntaje del test de Karnofsky, existen diferencias significativas entre las puntuaciones del test de Test Karnofsky y el género de los pacientes, el sexo femenino presento mayor puntuación (al menos del 30%) que el género masculino en el 95% de los casos.

El grado de astrocitoma se relaciona con el pronostico ya que los Grado I tienen buen pronostico y malo los Grado IV lo cual se demostró con este trabajo. La literatura esta descrito que la edad mayor a 65 años es un factor pronóstico, en nuestro estudio se observo una correlación muy baja. Se relaciono el sexo con el pronóstico, los resultados demuestran que las mujeres en relación a los hombres tienen mejor pronóstico, lo cual no reporta ninguno de los estudios revisados.

En general el diagnostico, tratamiento y estado físico de los pacientes con astrocitoma tratados en el Hospital General del Estado de Sonora es similar a lo reportado en la literatura.

CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 Breve historia de los astrocitomas.

Las primeras descripciones de los tumores neuroepiteliales, fueron descritas por los doctores Harvey Cushing y Arthur Elvidge. En 1926 el Dr. Cushing en conjunto con el Dr. Bayley, reportaron una gran serie de tumores. Entre los años 1932 y 1936 el Dr. Elvidge, realizo diversos estudios sobre el sistema vascular cerebral, que posteriormente servirían para realizar una de las primeras clasificaciones de tumores cerebrales en 1935 Elvidge en coautora con Penfield y Cone publicaron un gran numero de conceptos relacionados con el crecimiento y clasificación de los gliomas. Elvidge estudio cuidadosamente los datos de los pacientes, los cuales incluían, sobrevivencia, localización del tumor y los mas importante, apariencia histológica, lo que derivaría para realizar un diagnostico y pronostico oportuno.

1.2 Epidemiología.

Los gliomas son los tumores mas frecuentes del cerebro y sistema nervioso central, aproximadamente 13,000 muertes y 18,000 nuevos casos ocurren anualmente en los Estados Unidos de América, aproximadamente 77% de estos son gliomas. La incidencia en el sexo femenino es de 5.4 por cada 100,000 en tanto que en el masculino es de 6.6 hasta 8 por cada 100,000 habitantes, la edad media para el diagnostico es hacia la mitad de la sexta década de la vida, en relación al grupo étnico, es dos veces mas frecuente en caucásicos que en afro-americanos. El glioblastoma multiforme es el glioma mas frecuente en adultos, teniendo una sobrevivencia de 3.5 meses en pacientes mayores de 65 años, posterior al diagnostico y 10 meses en pacientes menores de 65 años. En el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Medico la Raza, los gliomas representan un 22% de todas las neoplasias cerebrales tratadas quirúrgicamente.

1.3 Etiología.

Hasta el momento se desconocen los factores ambientales que puedan desencadenar la presencia de un tumor cerebral. Altas dosis de quimioterapia utilizadas para el tratamiento de otro tipo de cáncer, polimorfismos genéticos y la asociación de enfermedades alérgicas con estados de inmuno-compromiso pueden condicionar la presencia de gliomas.

1.4 Clasificación.

Los astrocitomas constituyen el 60 a 70% de todos los gliomas, en base a las características histológicas, se clasifican en 4 grados según la Organización Mundial de la Salud, (OMS). Grado I, astrocitoma pilocítico, son los menos malignos, son más frecuentes en niños y es raro que progresen hacia la malignidad, grado II astrocitomas los cuales tienen un pico de incidencia entre los 25 y los 50 años, grado III astrocitoma anaplásico y grado IV glioblastoma multiforme, es el más frecuente, tiene un pico de incidencia entre los 45 y 70 años.

1.5 Pronóstico.

Es de relevancia pronóstica el grado histológico de malignidad, los pacientes con astrocitoma pilocítico tienen muy buen pronóstico. El promedio de vida de los pacientes con astrocitoma grado II es de alrededor 7 años, mientras que los pacientes con astrocitomas anaplásicos tienen una media de supervivencia de la mitad del tiempo y los pacientes con glioblastoma tienen un pobre pronóstico, el promedio de supervivencia es de entre 9 y 11 meses.

1.6 Signos y síntomas.

Los signos y síntomas de los tumores intrínsecos del cerebro son similares a pesar del tipo o grado de lesión. Síntomas generales incluyen, dolor de cabeza, náuseas, vómito, letargia y cambios de personalidad o conducta. Síntomas focales y signos incluyen convulsiones, hemiparesias, dificultades para el lenguaje y ataxia.

1.7 Diagnóstico y tratamiento.

El diagnóstico se establece por imagen y posteriormente por verificación histológica del espécimen de la cirugía. Los gliomas de bajo grado tienden a mostrar una imagen de baja densidad en la tomografía computarizada, así como en la resonancia magnética en la fase T1 y alta densidad en la fase T2. En los tumores de alto grado se muestra una imagen homogénea con ensanchamiento variable en la fase contrastada así como extenso edema perilesional.

CAPITULO II.

MATERIAL Y MÉTODOS.

2.1. Planteamiento del problema

PROBLEMA

¿Cuál es el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de astrocitoma operados en el Hospital General de Sonora?

OBJETIVO:

Particular

Evaluar si el pronóstico referido en el expediente se ha cumplido.

Presentar la morbi-mortalidad de los pacientes operados con diagnóstico de astrocitoma.

General

Valorar el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de astrocitoma operados en el Hospital General del Estado.

JUSTIFICACION

No existen estudios de este tipo en el Estado de Sonora.

La cirugía para resección de astrocitoma es frecuente en el Hospital General del Estado.

Por lo agresivo de estos tumores, el pronóstico implica un abordaje sistemático para conocer sus efectos y así poder incidir, en la práctica médica-quirúrgica y aumentar el nivel de calidad en el servicio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes a los cuales se les realizó cirugía de cráneo, por el diagnóstico de astrocitoma.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Todos los pacientes que fallecieron dentro de las primeras 4 semanas posteriores a la cirugía.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Expedientes ilegibles, incoherentes e incompletos.

ESTUDIO

Retrospectivo, longitudinal, abierto, descriptivo, observacional.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se determinó de acuerdo a la información recabada de los expedientes de enero de 2000 a mayo de 2006.

2.2. Procedimiento de investigación. En el departamento de patología se revisaron 112 estudios enviados por el servicio de neurocirugía, de enero de 2000 a mayo de 2006, se encontraron 24 con diagnóstico de astrocitoma en sus diversos grados, se recabó el expediente de cada uno, de donde se obtuvieron los siguientes datos, edad, sexo, localización anatómica del tumor, fecha del diagnóstico clínico, fecha de la cirugía y manifestaciones clínicas pre y post quirúrgicas.

2.3. Identificación de los pacientes. Se localizaron 15 pacientes a los cuales se les realizó un cuestionario para determinar el estado funcional del paciente (escala de Karnofsky).

2.4. Análisis y presentación de resultados. Se incluyeron 14 casos diagnosticados como astrocitomas en sus diferentes grados histológicos, se excluyó un caso por fallecer dentro de las primeras 4 semanas posteriores a la cirugía y 9 casos por no contar con el expediente. Para este estudio se usaron frecuencias y porcentajes, así como medidas de tendencia central para describir las diferentes variables; además, se utilizó la prueba "t de Student" para comparar variables numéricas, la prueba de "X-cuadrada" para muestras categóricas y se definió significancia cuando $p < 0.05$.

2. Correlación de los resultados. Se correlacionaron variables de interés.

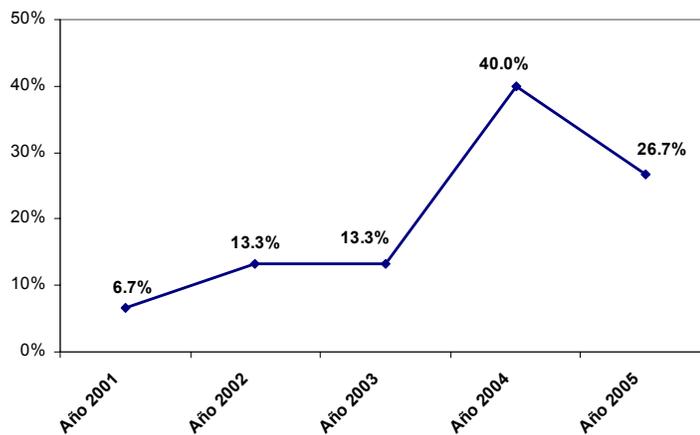
2.4. Análisis y presentación de resultados. Se incluyeron 14 casos diagnosticados como astrocitomas en sus diferentes grados histológicos, se excluyó un caso por fallecer dentro de las primeras 4 semanas posteriores a la cirugía y 9 casos por no contar con expediente. Para este estudio se usaron frecuencias y porcentajes, así como medidas de tendencia central para describir las diferentes variables; además, se utilizó la prueba “t de Student” para comparar variables numéricas, la prueba de “X-cuadrada” para muestras categóricas y se definió significancia cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

Descripción de variables

1. Presencia anual de astrocitomas en el HGE

La presencia de astrocitomas ha sido 3 ± 2 casos anuales, con un aumento promedio anual mayor al 20% del 2003-2005.

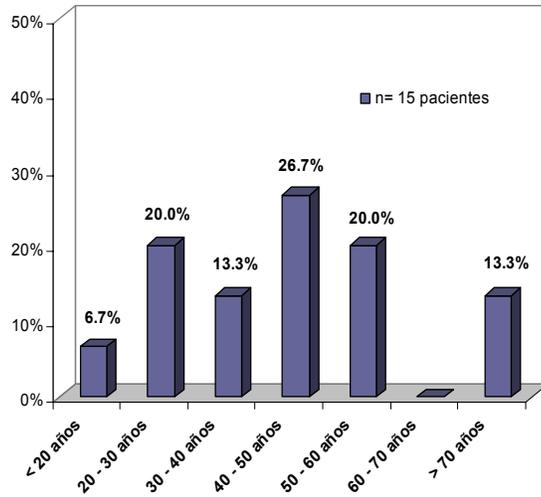


	Frec.	
Año 2001	1	6.7%
Año 2002	2	13.3%
Año 2003	2	13.3%
Año 2004	6	40.0%
Año 2005	4	26.7%

2. Edad

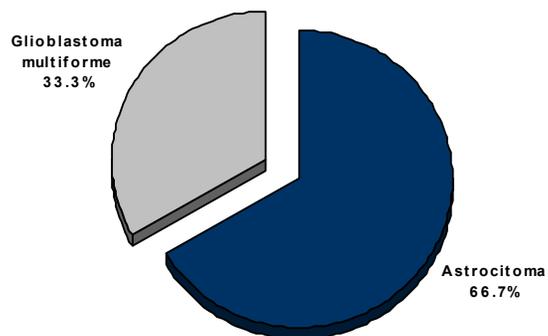
La edad promedio fue de 43.5 ± 16.3 años, en un rango de 18 -72 años, con una tendencia hacia más de 45 años en el 50% del grupo. Tendencia hacia más de 45 años en el 50% del grupo.

	Frec.	
< 20 años	1	6.7%
20 - 30 años	3	20.0%
30 - 40 años	2	13.3%
40 - 50 años	4	26.7%
50 - 60 años	3	20.0%
60 - 70 años	---	---
> 70 años	2	13.3%

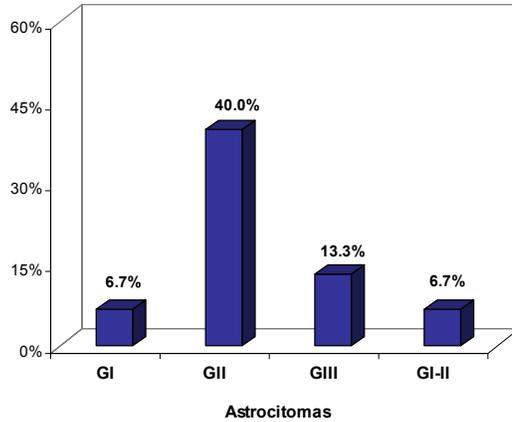


3. Diagnóstico

En relación al grado histológico se encontraron un astrocitoma Grado I, seis Grado II, Grado III dos, un transicional entre Grado I y II y cinco Grado IV.

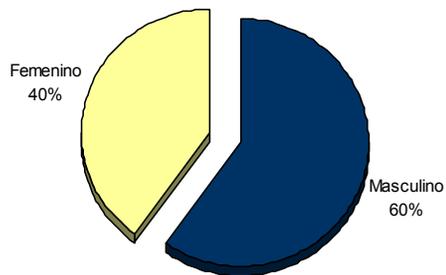


	Frec.	
Astrocitomas	10	66.7%
<i>GI</i>	1	6.7%
<i>GII</i>	6	40.0%
<i>GIII</i>	2	13.3%
<i>GI-II</i>	1	6.7%
Glioblastoma multiforme	5	33.3%



4. Sexo.

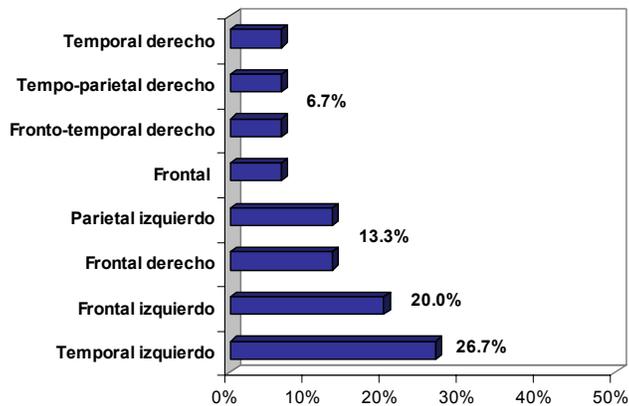
En relación al genero, se presentaron 6 casos en el sexo femenino y 9 en el masculino.



	Frec.	
Femenino	6	40.0%
Masculino	9	60.0%

5. Sitio anatomico.

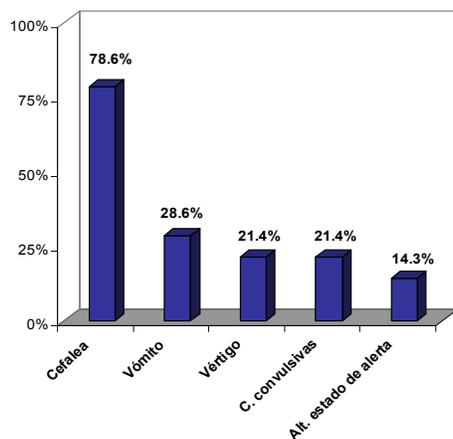
El sitios de localización mas frecuente del tumor fue la región temporal izquierda con 4 casos, posteriormente frontal izquierdo con 3 casos, frontal derecho y parietal izquierdo 2 casos, fronto-temporal derecho, temporo-parietal derecho y temporal derecho con un caso respectivamente.



Sitio Anatomico	Frec.	Porcentaje
Temporal izquierdo	4	26.7%
Frontal izquierdo	3	20.0%
Frontal derecho	2	13.3%
Parietal izquierdo	2	13.3%
Frontal	1	6.7%
Fronto-temporal derecho	1	6.7%
Tempo-parietal derecho	1	6.7%
Temporal derecho	1	6.7%

6. Signos y síntomas.

El principal síntoma fue la cefalea que se presentó en 11 casos, vómito en 4 casos, vértigo en 3 casos, crisis convulsivas generalizadas en 3 casos, 2 casos con alteraciones del estado de conciencia.



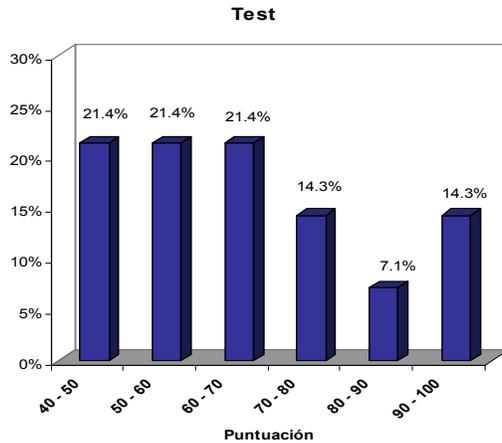
	Presencia		Ausencia	
Cefalea	11	78.6%	3	21.4%
Vómito	4	28.6%	10	71.4%
Vértigo	3	21.4%	11	78.6%
C. convulsivas	3	21.4%	11	78.6%
Alteración estado de alerta	2	14.3%	12	85.7%

7. Test Karnofsky

El estado físico se valoró utilizando la escala de Karnofsky, la distribución fue de la siguiente manera, 1 caso con una calificación de 40, 2 con

calificación de 50, con 60, 3 casos, calificación de 70, 3 casos, dos pacientes con 80, 90 en un caso y 2 pacientes con 100 de calificación.

La puntuación promedio fue de 70 ± 18.4 puntos.



Calificacion	Frec.	
40 - 50	3	21.4%
50 - 60	3	21.4%
60 - 70	3	21.4%
70 - 80	2	14.3%
80 - 90	1	7.1%
90 - 100	2	14.3%

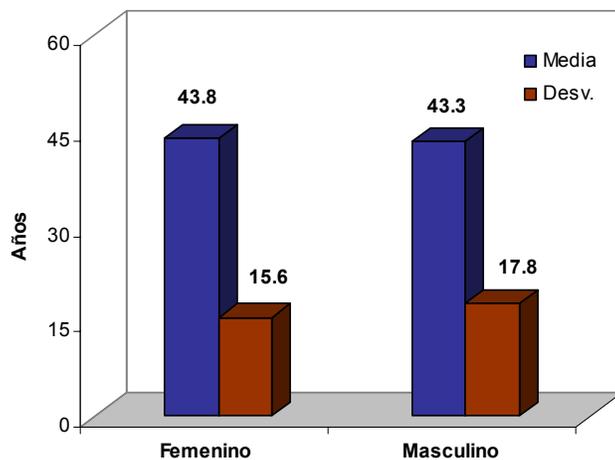
8. Evolución

En promedio la revisión de la evolución fue de $3 + 3.5$ meses, en un rango entre una semana a un año.

Correlacion de variables de interes.

1. Sexo – Edad

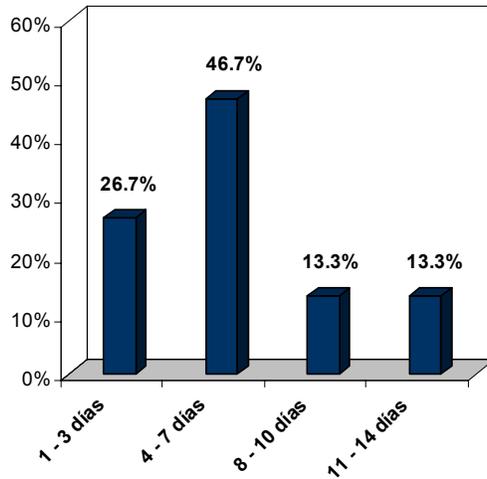
Se comparo la edad promedio entre el genero, no existen diferencias significativas ($t=0.056$, $p= 0.90$)



	Media \pm Desv.
Femenino	43.8 \pm 15.5
Masculino	43.3 \pm 17.7

2. Días transcurridos entre el diagnóstico y la cirugía

El promedio de días transcurridos fue de 6.3 + 3.7 días, en un rango entre 1 día a 2 semanas.

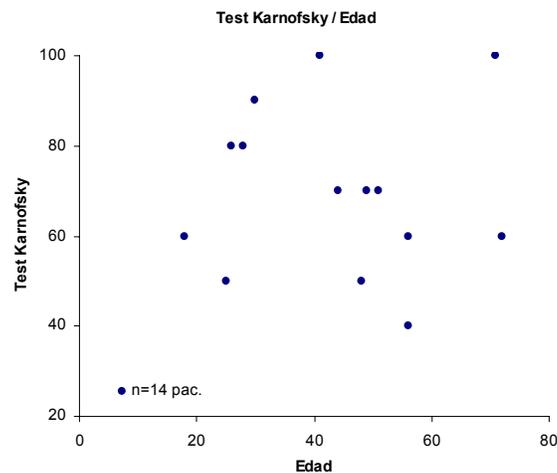


	Frec.	
1 - 3 días	4	26.7%
4 - 7 días	7	46.7%
8 - 10 días	2	13.3%
11 - 14 días	2	13.3%

Correlación del test Karnofsky con otras variables

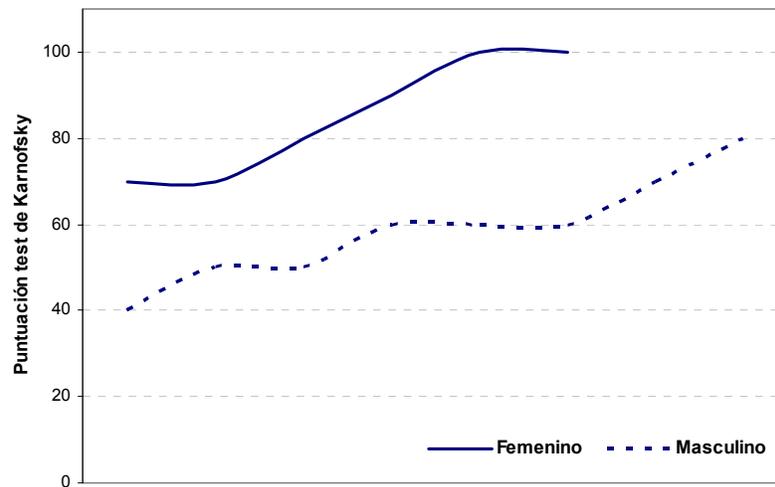
1. Test Karnofsky y edad

Se correlacionó el puntaje del test de Karnofsky con la edad en cada paciente y se puede asegurar que existe una correlación muy baja entre la edad y el puntaje del test de Karnofsky ($p > 0.93$).



3. Test Karnofsky y genero.

Existen diferencias significativas entre las puntuaciones del test de Test Karnofsky y el género de los pacientes, el sexo femenino presento mayor puntuación (al menos del 30%) que el género masculino en el 95% de los casos ($p \leq 0.002$)



DISCUSIÓN CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Discusión. Los astrocitomas representan el 60 a 70% de los gliomas, de los 4 tipos de astrocitomas, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), solo el Grado I se presenta en la infancia y es muy raro que presente evolución hacia la malignidad, los siguientes tres grados es reconocido que tengan una evolución maligna, de los cuales el glioblastoma multiforme sea el mas agresivo y por lo tanto con un pronostico muy pobre, lo cual se relaciona con este trabajo, ya que solo se presentó un astrocitoma G I-II, con un buen pronóstico y la mayoría de los glioblastomas multiformes con mal pronóstico.

De los 112 estudios revisados en patología, se encontraron 24 astrocitomas en los diferentes grados, lo que equivale a 21.4% lo cual es semejante a lo descrito en la literatura.

La edad media de presentación es similar a la descrita en estudios previos, pero difiere en relación al pronóstico, ya que en este estudio se observo una correlación muy baja entre la edad y el pronóstico, ya que lo descrito en la literatura es que los pacientes de mas edad tengan peor pronóstico.

Existen diferencias significativas en la relación del pronóstico y el sexo, donde se observa mejor estado físico en los pacientes del sexo femenino a los del masculino. La presentación clínica de los tumores es semejante en relación a lo descrito en la literatura, siendo la cefalea el síntoma mas frecuente precedido del vomito.

Hubo diferencias significativas entre el tiempo de diagnostico –cirugía y el estado físico, acorde con estudios previos, ya que los pacientes que se les realizo la cirugía en forma temprana, presentaron mayor calificación en la escala de Karnofsky.

La relación del grado histológico y el estado físico existen diferencias significativas, ya que los pacientes con tumores grado III y IV tuvieron las menores puntuaciones en el test de Karnofsky, lo cual se relaciona con la literatura revisada.

No existieron diferencias significativas entre el sitio anatómico del tumor y el estado físico. En este estudio fue difícil demostrar la sobrevida, ya que la información en los expedientes es muy escueta.

CONCLUSIONES

- 1.- Se encontraron 24 casos de astrocitoma de un total de 122 tumores intracraneales, lo que equivale a 24.1 semejante a lo descrito en la literatura.
- 2.- En relación al sexo y el estado físico se encontraron diferencias significativas, lo cual no está reportado en estudios previos.
- 3.- La edad promedio de presentación es semejante a lo descrito en la literatura médica.
- 4.- El grado histológico de la lesión y el estado físico se relaciona con estudios previos.
- 5.- Los astrocitomas son neoplasias cerebrales con buen pronóstico siempre y cuando se realice un diagnóstico y tratamiento temprano.
- 6.- La escala de Karnofsky es un método práctico para determinar el estado físico de los pacientes con diagnóstico de astrocitoma.
- 7.- La serie estudiada es corta lo cual no permite realizar conclusiones definitivas.
- 8.- Se demostró con este estudio que el diagnóstico, tratamiento y estado físico de los pacientes con astrocitoma en el Hospital General del Estado de Sonora es semejante a lo descrito en la literatura revisada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rowland, Lewis P. Congenital and Childhood Central Nervous System Tumors Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
2. Oxford Textbook of Oncology. Souhami, Robert L.; Tannock, Ian; Hohenberger, Peter; Horiot, Jean-Claude. Tumours of the brain and spinal cord in adults. 2118-2134. *2nd Edition*
3. Cancer: Principles & Practice of Oncology. DeVita, Vincent T., Hellman, Samuel, Rosenberg, and Steven A. Neoplasms of the Central Nervous System. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
4. Letyer Pérez O, Rodríguez Fuentes A. Larga sobrevida en 5 pacientes con astrocitomas malignos. Rev. Cubana Cir. (43) n.1, ene-mar. 2004.
5. Ortiz Pérez L, Rodríguez Ramos E, Astrocitoma Anaplasico y glioblastoma multiforme. Factores que influyen en la supervivencia. Rev. Cubana Cir. (40) 2, abr-jun. 2001.
6. Sandoval Balanzario M, Rangel Morales J, Practica clínico-quirúrgica en astrocitomas cerebrales grado II. Rev. Med IMSS 2004 (2): 157-162.
7. Ding H, Nagy A, A Review of Astrocytoma Models. Neurosurgery Focus 8 (4), 2000.
8. Latif, Abdullah Z B; Signorini, David; Gregor, Anna; Grant, Robin; Ironside, James W; Whittle, Ian R. Application of the MRC brain tumour prognostic index to patients with malignant glioma not managed in randomized control trial *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*.. Volume 64(6), June 1998, pp 747-750

9. Jarquin-Valdivia, Adrián A. MD, RDMS. Psychiatric Symptoms and Brain Tumors: A Brief Historical Overview. Archives OF Neurology Volume 61(11), November 2004, p 1800–1804
10. Black, Peter PMcL. M.D., Ph.D. N Harvey Cushing at the Peter Bent Brigham Hospital. Neurosurgery. Volume 45(5), November 1999, p 990. .
11. A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma. Burkhard C, Di Patre L. J Neurosurg 98:1170–1174, 2003.
12. Lowry, Jeanette K. MD; Snyder, Jon J. MS; Lowry, Philip W. MD. Brain Tumors in the Elderly: Recent Trends in a Minnesota Cohort Study. Archives of Neurology. Volume 55(7), July 1998, pp 922-928
13. Reul M. Feindel W, Arthur Roland Elvidge (1899-1989): Contributions to the diagnosis of brain tumors and cerebrovascular disease. J Neurosurgery 88:162–171, 1998
14. G. Evren Keles, M.D., Kathleen R. Lamborn, PH.D., AND Mitchel S. Berger, M.D. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. J Neurosurgery 95:735–745, 2001
15. Faith G. DAVIS, PH.D., SALLY FREELS, PH.D., JAMES GRUTSCH, PH.D., Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973–1991. J Neurosurgery 88:1–10, 1998
16. Meenakshi Gupta, MD; Azita Djalilvand, MD; Daniel J. Brat, MD, PhD Clarifying the Diffuse Gliomas An Update on the Morphologic Features and Markers That Discriminate Oligodendroglioma From Astrocytoma Am J Clin Pathol. 2005; 124(5):755-768.

17. Margaret Wrensch, Ph.D.; James L. Fisher, Ph.D.; Judith A. Schwartzbaum, Ph.D.; Melissa Bondy, Ph.D., Mitchel Berger, M.D.; Kenneth D. Aldape, M.D. The Molecular Epidemiology of Gliomas in Adults. *Neurosurgery Focus*. 2005;19(5)
18. Edward R. Laws, M.D., Ian F. Parney, M.D., PH. D., Wei Huang, M.S., Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project *J Neurosurgery* 99:467–473, 2003
19. Jill S. Barnholtz-Sloan, PH.D., Andrew E. Loan, M.D. Relative survival rates and patterns of diagnosis analyzed by time period for individuals with primary malignant brain tumor, 1973-1997. *J Neurosurgery* 99:458–466, 2003
20. Preul, C, M, Fiendel W. The Art is Long and the life short. *J. Neurosurgery* 95: 148-161,2001
21. Crowell, Robert M. MD. Harvey Cushing: A Life in Surgery. *JAMA* Volume 295(13), 5 April 2006, p 1589–1590.

22. Liu, Charles Y. M.D., Ph.D.; Apuzzo, Michael L.J. M.D. The Genesis of Neurosurgery and the Evolution of the Neurosurgical Operative Environment: Part I—Prehistory to 2003. *Neurosurgery*. Volume 52(1), January 2003, pp 3-19
23. Sugar, Oscar. Neurosurgery, History: The Surgical Art of Harvey Cushing; \and\Neurosurgical Classics. *Neurosurgery*. Volume 269(13), 7 Apr 1993, pp 1695-1696