MARCELO DE LIMA OLIVEIRA

**Ultrassonografia durante cirurgia para metástase cerebral:
influência no índice de Karnofsky e volume do tumor residual**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Edson Bor-Seng-Shu

**São Paulo
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Marcelo de Lima

Ultrassonografia durante cirurgia para metástase cerebral : influência no índice de Karnofsky e volume do tumor residual / Marcelo de Lima Oliveira. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientador: Edson Bor-Seng-Shu.

Descritores: 1.Metástase neoplásica 2.Neoplasias encefálicas/ultrassonografia
2.Ultrassonografia de intervenção 3.Avaliação de estado de Karnofsky 4.Carga tumoral
5.Monitoramento intraoperatório 6.Neoplasia residual

USP/FM/DBD-149/16

*A Deus,
por guiar os passos da minha vida.*

*Ao meu pai,
por me ensinar o significado de caráter a aplicá-lo em toda minha vida.*

*À minha mãe (in memoriam),
por seu incentivo à minha carreira acadêmica.*

*À minha esposa Débora e aos meus filhos Felipe e Camila,
que são motivação para minha vida pessoal e profissional.*

*Ao Prof. Dr. Edson Bor-Seng-Shu,
que me ensinou todos os passos para obter êxito na vida acadêmica e
profissional.*

AGRADECIMENTOS

A Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, pelo estímulo ao aprendizado e pelo apoio na realização deste trabalho.

Ao Dr. Helder Picarelli, pela participação ativa e intensa neste trabalho.

Ao Dr. Marcos Roberto Menezes, pelas análises e pelo fornecimento dos dados para pesquisa.

Aos alunos do grupo de Neurosonologia do Hospital das Clínicas de São Paulo que tanto me incentivaram na busca de conhecimento para o ensinamento da técnica.

NORMALIZAÇÃO ADOPTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
2 OBJETIVOS	5
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	7
3.1 Abordagem dos tumores subcorticais e profundos	7
3.2 Localização de estruturas vasculares encefálicas	10
3.3 Ressecção macroscópica total	13
3.4 Abordagem dos tumores em áreas eloquentes	19
4 MÉTODOS.....	25
4.1 Seleção dos doentes	25
4.2 USIO	25
4.3 Avaliação das escalas de ASA, KPS, SIR, GPA e RTOG	26
4.4 Classificação do grau de dificuldade de ressecção da MC	27
4.5 Análise do volume tumoral.....	28
4.6 Análise estatística	28
5 RESULTADOS	31
5.1 Pacientes	31
5.2 KPS pós-operatório.....	33
5.3 Tumor residual no leito cirúrgico	34
6 DISCUSSÃO.....	38
6.1 KPS pós-operatório.....	38
6.2 Tumor residual no leito cirúrgico	41
6.3 Volume residual tumoral	42
6.4 Ressecção de MC em áreas eloquentes	43
6.5 Limitações do estudo	44

7 CONCLUSÃO	47
8 ANEXOS	49
8.1 ANEXO A - Parecer do CEP	49
8.2 ANEXO B - Publicações	51
8.3 ANEXO C - Trabalhos apresentados em congressos nacionais	53
8.4 ANEXO D - Trabalhos apresentados em congressos internacionais	54
8.5 ANEXO E - Escalas de karnofsky, RPA, GPA e SIR	55
9 REFERÊNCIAS	58

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<	menor que
=	igual
>	maior que
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
2D	bidimensional
3D	tridimensional
DC	Doppler colorido
GPA	<i>Grade Prognostic Assessment</i>
KPS	<i>Karnofisk Index Scale</i>
MC	Metástase Cerebral
PET CT	Tomografia com Emissão de Pósitrons
RM	Ressonância Magnética
RMi	Ressonância Magnética intraoperatória
RMT	Ressecção Macroscópica Total
RTOG	<i>Radiation Therapy for Oncology Group</i>
SIR	<i>Score Index for Radiosurgery</i>
T	Tesla
TC	Tomografia Computadorizada
USIO	Ultrassonografia Intraoperatória

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Aparelho de neuronavegação tridimensional com sistema guia para alvos cirúrgicos. A imagem da RM pré-operatória é utilizada como referência.	9
Figura 2	Córtex cerebral de um paciente com metástase subcortical; não há sinais visuais que indiquem a localização do tumor (a); A USIO rastreou o tumor prontamente (b); e indicou o melhor caminho para seu acesso (c).	10
Figura 3	Técnica de Doppler colorido mostrando ramos da artéria cerebral média envolvidos pelo tumor (a); Artéria cerebral média após sua dissecação (b).	11
Figura 4	Aneurisma cerebral (a) demonstrado pela angiografia intraoperatória com fluoresceína e (b) pela técnica de infravermelho com o <i>software</i> Flow 800. Foto gentilmente cedida pela Dra. Ioko Kato e Dr. Sandeep Talari, <i>Fujita Helth University</i> , Japão.	13
Figura 5	Imagem ultrassonográfica de um glioma com bordas mal definidas; a área hiperecogênica na borda inferior do tumor possivelmente está associada à infiltração de células tumorais (a); Imagem ultrassonográfica de metástase cerebral com bordas bem definidas (b); Imagem de RM dos respectivos tumores (c, d).	17
Figura 6	Área hiperecogênica no leito cirúrgico após RMT entre o leito cirúrgico e o parênquima cerebral.	17
Figura 7	USIO de controle demonstrando área hiperecogênica que corresponde a tumor residual no leito cirúrgico durante ressecção de metástase cerebral (a); parte do volume de tumor residual foi removido (b); e o segundo controle demonstrou redução do tumor no leito cirúrgico (c).	17
Figura 8	Mapeamento cortical funcional durante cirurgia para ressecção de tumor. Foto gentilmente cedida pelo Dr. Marcos Maldaun, Hospital Sírio Libanês, São Paulo, Brasil.	20

Figura 9	Mapeamento funcional durante cirurgia com o paciente desperto. (a) Paciente levantando o membro superior direito quando requisitado durante o procedimento cirúrgico; (b) Foto gentilmente cedida pelo Dr. Marcos Maldaun, Hospital Sírio Libanês, São Paulo, Brasil.	21
Figura 10	RM FLAIR pré-operatória para demonstrar as margens de um glioma de baixo grau (a,c); RM funcional usada para localizar a área motora da mão direita e estabelecer sua relação com o tumor. (b); RM com imagem de tensor por difusão (tratografia) usada para estimar a organização das fibras do tracto Piramidal (d,e); Imagem da USIO usada para localização do tumor em tempo real (f).	22
Figura 11	KPS mediano pós-operatório: USIO X grupo controle (p=0,045)	34
Figura 12	Melhora do KPS pós-operatório: USIO X grupo controle (p=0,036)	34
Figura 13	Volume residual tumoral nos grupos em porcentagem.....	36
Figura 14	Volume residual tumoral nos grupos categorizados em <10% ou ≥10% de volume residual no leito cirúrgico (p=0,032 e OR 3,8).....	36
Figura 15	MC localizada pela USIO (a) que indicou um sulco pelo qual poderia ser realizada o acesso do tumor (b). Local indicado pela USIO no córtex cerebral para o acesso do tumor (c); leito cirúrgico após a ressecção do tumor (d).	40
Figura 16	USIO mostrando, por meio da técnica de Doppler Colorido, MC de melanoma próximo ao um grande ramo da artéria cerebral média	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Classificação do grau de dificuldade das metástases cerebrais	27
-----------------	---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos pacientes; dados expressos em mediana (25% - 75%)	32
Tabela 2	Histologia das MCs	32
Tabela 3	Órgãos de origem das MCs	32
Tabela 4	Localização das MCs	33
Tabela 5	Grau de dificuldade de ressecção das MCs	33
Tabela 6	Tumor residual no leito cirúrgico	35

RESUMO

de Lima Oliveira M. *Ultrassonografia durante cirurgia para metástase cerebral: influência no índice de Karnofsky e volume do tumor residual* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2016.

Introdução: Os principais objetivos do tratamento das metástases cerebrais (MC) são no auxílio do controle da doença no encéfalo e a melhora da qualidade de vida dos pacientes. A cirurgia convencional tem um importante papel no tratamento das MCs e os métodos de monitoração intraoperatória podem auxiliar na obtenção de resultados cirúrgicos melhores. **Objetivos:** Avaliar a influência da ultrassonografia encefálica durante cirurgia para ressecção de MC no índice de Karnofsky e no grau de ressecção do tumor. **Métodos:** Neste estudo prospectivo controlado e não randomizado, doentes com indicação de tratamento cirúrgico de MCs foram incluídos. A ultrassonografia intraoperatória (USIO) foi realizada por um neurosonologista. O índice de Karnofsky foi avaliado por equipe multidisciplinar de oncologia; o grau de dificuldade para ressecção cirúrgica do tumor foi avaliado pelo cirurgião e o volume tumoral foi avaliado pelo neurorradiologista por meio da RM realizada no pré e pós-operatório. **Resultados:** Dos 78 doentes, 40 homens e 38 mulheres com idade média de 53 anos, 35 foram submetidos a tratamento cirúrgico com auxílio da USIO. Não houve diferença estatística no KPS e volume tumoral pré-operatório entre os grupos. O KPS pós-operatório no grupo da USIO foi de 80 e no grupo-controle de 70 ($p=0,045$). Considerando-se a melhora do KPS no pós-operatório, a quantidade de doentes tiveram melhora do KPS foi superior no grupo da USIO ($p=0,036$) destacando-se os seguintes subgrupos: tumores com grau de dificuldade de ressecção <4 ($p=0,037$), tumores nas áreas eloquentes ($p=0,043$), tumores não relacionados aos grandes vasos e nervos ($p=0,007$), e lesões únicas no leito cirúrgico ($p=0,038$). O tumor residual na RM pós-operatória foi menor no grupo da USIO: 9,5% no grupo da USIO e 30,8% no grupo-controle; $1,6 \text{ mm}^3$ no grupo da USIO e 9 mm^3 do grupo-controle; $p=0,05$. Considerando-se doentes com KPS ≥ 70 , o número de doentes com volume de tumor residual inferior a 10% em relação ao volume pré-operatório foi superior no grupo da USIO ($p=0,032$ e OR de 3,8). **Conclusão:** Os achados deste estudo sugerem que a USIO encefálica pode influenciar na melhora do índice de Karnofsky e na redução do volume de tumor residual.

Descritores: Metástase neoplásica; Neoplasias encefálicas/ ultrassonografia; Ultrassonografia de intervenção; Avaliação de estado de Karnofsky; Carga tumoral; Monitoramento intraoperatório; Neoplasia residual.

ABSTRACT

de Lima Oliveira M. *Ultrasonography during surgery to treat cerebral metastases: influence on Karnofsky index score and residual tumor volume* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015

Object: The goals of treating a cerebral metastasis (CM) are to achieve local control of the disease and to improve patient quality of life. The aim of this study was to analyse the effect of using conventional surgery supported by intra-operative ultrasound (IOUS) to approach a CM. To perform this analysis, we determined Karnofsky post-operative scores (KPS) and tumour resection grades. **Methods:** Patients with CM who were eligible to undergo a surgical approach were included in this study. Surgical treatment was either supported or not supported by IOUS. A neural oncology team determined the pre- and post-operative KPS. A radiologist examined the tumour volume using pre- and post-operative magnetic resonance imaging. Before the surgery, the surgeon determined whether it was possible to perform a total CM resection. **Results:** A total of 78 patients with CM diagnosis were treated using a surgical approach (35 with and 43 without IOUS). The post-operative median KPS was higher in the IOUS group (80 versus 70, $p=0.045$). Within the IOUS group, KPS evolution was superior ($p=0.036$), especially in the following CM subgroups: a difficulty of tumour resection ranking score <4 ($p=0.037$), the tumour was in an eloquent area ($p=0.043$), the tumour was not associated with vessels or nerves ($p=0.007$), and solitary lesions ($p=0.038$). The volume of residual tumours was lower in the IOUS group (9.5% and 1.6 mm³ versus 30.8% and 9 mm³, $p=0.05$). In patients with a KPS ≥ 70 , the residual tumour volume was categorized as $<10\%$ or $\geq 10\%$, and 62% of patients had $<10\%$ residual tumours (76% in the IOUS group and 45% in the non-IOUS group; $p=0.032$ and OR=3.8). **Conclusion:** This study suggests that IOUS can play a role in improving post-operative KPS and in decreasing residual tumours in CM surgeries.

Descriptors: Neoplasm metastasis; Brain neoplasms/ultrasonography; Ultrasonography, interventional; Karnofsky performance status; Tumor burden; Monitoring, intraoperative; Neoplasm, residual.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

As metástases cerebrais (MC) são os tumores intracranianos mais frequentes e ocorrem em 10 a 40% dos pacientes com câncer ao longo do curso da doença (Rades; Mintz, 2013). Os principais objetivos do tratamento das MCs são o auxílio do controle da doença no encéfalo e melhora da qualidade de vida do paciente. Cérebro, pulmão, pele e rim são os principais órgãos que enviam metástase para o cérebro. Em geral, pacientes com MC têm prognóstico desfavorável e taxa de sobrevivência média de 1 mês quando não tratados e de 4 a 6 meses quando tratados por meio de radioterapia e corticoide. Alguns fatores são importantes para o prognóstico do doente, tais como estado clínico funcional que pode ser avaliado pelo índice de Karnofsky (KPS), estado da doença sistêmica, localização do tumor primário e idade do doente (Villa, 2011). Não há consenso sobre o melhor tratamento para as MCs, ou seja, cirurgia combinada com radioterapia ou radioterapia estereotática no leito cirúrgico, radiocirurgia estereotática combinada com radioterapia e radioterapia como tratamento único. A condução apropriada dos casos tem sido individualizada e extensamente discutida na literatura (Rades, 2013). Atualmente, há uma tendência a se indicar tratamentos menos invasivos, embora a cirurgia convencional ainda mantenha um papel relevante no tratamento das MCs. A seleção cuidadosa dos doentes para o tratamento cirúrgico ou radioterápico pode estar associado à melhora da sobrevida (Hammoud, 1996; Ranasinghe, 2007) e os avanços na técnica cirúrgica permitiram ressecções tumorais amplas associadas à redução da morbidade (Ranasinghe, 2007). A indicação do tratamento cirúrgico dependerá do tipo histológico do tumor primário, do tamanho e da localização do tumor, do número de lesões metastáticas e da presença de déficit neurológico agudo. As melhorias dos métodos de imagens diagnósticos também levaram resultados cirúrgicos melhores no tratamento das MCs (Hammoud, 1996; Ranasinghe, 2007).

Entre estes métodos, a USIO tem sido útil, uma vez que ela localiza facilmente a MC, distingue as margens da metástase em relação ao tecido cerebral normal, mostra padrões anatômicos cerebrais relacionados ao tumor e identifica tumor residual no leito cirúrgico (Ranasinghe, 2007). A USIO tem sido empregada como um guia na prática neurocirúrgica desde os anos 80 (Hammoud, 1996; Yi-da, 2011). Alguns estudos têm revelado que a USIO melhora a qualidade da ressecção cirúrgica das metástases cerebrais (Dussik, 1947; Renner, 2005; Unsgaard, 2006; Ranasinghe, 2007; Yi-da, 2011; Picarelli, 2012). Porém, não há um consenso na literatura referente à melhora do estado clínico funcional do doente e redução do volume do tumor residual relacionado ao uso da USIO durante a ressecção das MC.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

Influência da ultrassonografia encefálica durante cirurgia de metástase cerebral no índice de Karnofsky e volume do tumor residual.

3 Revisão da Literatura

3 REVISÃO DA LITERATURA

A USIO é uma técnica de monitoração que permite o rápido rastreamento de tumores durante sua abordagem cirúrgica (Quencer, 1986; Velthoven, 1990; Di Lorenzo, 1991, Mair, 2013). A identificação dos tumores pela USIO se dá por meio da ecogenicidade das células tumorais que apresentam impedância acústica diferente do tecido cerebral normal (LeRoux, 1989). De modo geral, os tumores apresentam-se hiperecogênicos nas imagens obtidas pela USIO, mesmo os gliomas de baixo grau que, devido à redução da compactação celular, apresentam-se com hiperecogenicidade reduzida. Os tumores cerebrais primários como glioblastoma tendem a apresentar margens mal definidas em decorrência da sua característica de infiltrar-se no tecido cerebral adjacente. Por outro lado, as lesões supostamente não infiltrativas como meningiomas e metástases cerebrais tendem a ter margens bem definidas (Quencer, 1986; LeRoux, 1989). Além disso, a USIO pode detectar a presença de tumor residual no leito cirúrgico e pode ser repetida sempre que necessário.

Vários outros métodos de monitoração intraoperatória podem fornecer informações anatômicas e funcionais durante as cirurgias neurológicas e podem ser aplicados isoladamente ou em conjunto.

Nesta revisão, objetivamos apresentar a USIO, suas vantagens e limitações, assim como apresentar alternativas para melhorar a monitoração intraoperatória por meio de outras técnicas.

3.1 Abordagem dos tumores subcorticais e profundos

O objetivo principal do tratamento cirúrgico dos tumores cerebrais é a ressecção macroscópica total do tumor (RMT) associada ao mínimo de lesão do encéfalo (Ranashinghe, 2007). A localização do caminho adequado

no tecido encefálico para abordagem dos tumores subcorticais e profundos tem grande importância para alcançar este objetivo. O advento da tomografia computadorizada (CT) e da ressonância magnética (RM) permitiu a localização mais precisa dos tumores cerebrais no período pré-operatório. Recentemente, a RM funcional, estimulação magnética transcraniana e a tomografia com emissão de pósitrons (PET TC) têm mostrado as áreas eloquentes do encéfalo e auxiliado no planejamento de craniotomias mais apropriadas para abordagem dos tumores cerebrais. Porém, estes métodos não oferecem informações em tempo real durante as cirurgias (Modha, 2005; Sanai, 2009; Paiva, 2012). Os sistemas de neuronavegação fornecem dados durante as cirurgias neurológicas utilizando imagens pré-operatórias de TC ou RM (Figura 1). Este procedimento pode fornecer em tempo real dados espaciais que permitem a rápida localização do alvo a ser abordado. Porém, algumas limitações destes sistemas, como, por exemplo, o deslocamento do encéfalo durante os procedimentos cirúrgicos (*brain shift*), podem prejudicar a localização de tumores subcorticais ou profundos. Em um estudo prospectivo randomizado que comparou o sistema de neuronavegação com cirurgia neurológica convencional, não houve diferença estatística no tempo de cirurgia em ambos os grupos, porém o tempo entre a anestesia e a incisão da pele foi mais longo nos doentes que utilizaram a neuronavegação (Willems, 2006). A USIO permite a localização rápida dos tumores, bem como fornece caminhos alternativos para o acesso das lesões (Quencer, 1986; Velthoven, 1990; Di Lorenzo, 1991; Mair, 2013). A ultrassonografia tridimensional (3D), a qual reúne de 100 a 200 imagens lineares da ultrassonografia bidimensional (2D), pode fornecer uma imagem tridimensional do campo cirúrgico e do tumor, a qual melhora a orientação dos instrumentos durante a abordagem dos tumores (Unsgaard, 2006). Em 22 pacientes com meningeomas gigantes, a USIO 3D foi utilizada para localização dos tumores e do acesso mais apropriado para sua abordagem, assim como, redução da tração durante o afastamento do cérebro. Todos os pacientes tiveram melhora dos sintomas neurológicos e não houve aparecimento de áreas isquêmicas nos exames de RM por técnica de

difusão realizados após a cirurgia (Solheim, 2009). Embora os sistemas de neuronavegação sejam usados rotineiramente pelos cirurgiões para localização de alvos durante cirurgias neurológicas, a USIO tem se mostrado útil para aumentar a acurácia da neuronavegação (Nikas, 2003). A USIO 3D navegada dispõe de imagens tridimensionais simultâneas derivadas da ultrassonografia e da RM pré-operatória. Desta forma, o cirurgião obtém imagens em tempo real atualizadas pela USIO associada à imagem da RM (Rygh, 2008). A RM fornece a imagem para visão espacial do encéfalo e a USIO fornece a imagem local do tumor no leito cirúrgico (Unsgaard, 2006). Um recente estudo realizado em 58 doentes com tumor cerebral revelou que o uso da USIO 3D navegada é útil para corrigir a localização do alvo que pode ser prejudicada pelo deslocamento do encéfalo (*brain shift*) durante a cirurgia, fornecendo imagens em tempo real com alta precisão em relação a orientação do alvo. Além disso, o método tem custos inferiores e consome menos tempo durante os procedimentos cirúrgicos em relação a outras técnicas de imagem intraoperatória (Prada, 2015). É importante ressaltar que os tumores previamente irradiados têm margens mal definidas nas imagens da USIO, e, por vezes, não são localizados por esta técnica (Maarouf, 1996).

Todavia, todos os métodos até aqui citados fornecem apenas parâmetros anatômicos durante a abordagem dos tumores.

Figura 1 – Aparelho de neuronavegação tridimensional com sistema guia para alvos cirúrgicos. A imagem da RM pré-operatória é utilizada como referência.

Figura 2 – Córtex cerebral de um paciente com metástase subcortical; não há sinais visuais que indiquem a localização do tumor (a); A USIO rastreou o tumor prontamente (b); e indicou o melhor caminho para seu acesso (c).

A neuronavegação funcional utiliza as técnicas de RM funcional e tractografia para localizar áreas eloquentes do cérebro. A integração destas técnicas com USIO 3D permite a localização em tempo real de caminhos alternativos para o acesso de lesões destas áreas (Bertsen, 2010).

O potencial evocado somatossensorial (PES) cortical e subcortical detecta com precisão as regiões encefálicas motoras e permite o distanciamento da corticotomia das áreas encefálicas eloquentes. Desta forma, esta técnica provê informações funcionais do encéfalo e permite localizar o caminho mais adequado durante a abordagem de tumores subcorticais e profundos (Landy, 1991; Sanai, 2009). A integração da USIO com o PES pode otimizar a localização do acesso mais adequado de tumores em áreas eloquentes (Landy, 1991; Firshing, 1992).

3.2 Localização de estruturas vasculares encefálicas

Embora a lesão de estruturas vasculares durante ressecção dos tumores encefálicos seja rara, ela pode causar déficit motor permanente ou morte. Metade dos déficits motores irreversíveis após abordagem cirúrgica de tumores estão associados a lesões de estruturas vasculares (Schucht, 2014). A USIO pode identificar os vasos encefálicos e avaliar o fluxo sanguíneo em tempo real por meio da técnica de Doppler colorido (DC) (Woydt, 1999; Picarelli, 2012) (Figura 3). Esta técnica também permite identificar a direção do fluxo sanguíneo (Woydt, 1999), assim como, revelar

áreas de estreitamento das artérias que podem estar associados ao vasoespasmó (De Lima Oliveira, 2015). Além disso, o espectro das velocidades do fluxo sanguíneo obtidos pela técnica de Doppler pode fornecer dados do fluxo sanguíneo cerebral e diferenciar as artérias das veias; vasos com baixo fluxo sanguíneo podem ser identificados pela técnica de Power Doppler. Em um recente estudo, os autores concluíram que a USIO permitiu a identificação dos vasos próximos aos tumores e, desta forma, preveniu a lesão destas estruturas. Adicionalmente, a USIO permitiu a identificação de 3 pacientes com hemorragia no campo cirúrgico após a remoção do tumor (Solheim, 2009). Outro estudo revelou que 11% das metástases cerebrais estavam relacionadas com estruturas vasculares as quais foram localizadas pela técnica de DC. O principal vaso identificado foi a artéria cerebral média (dados ainda não publicados).

Figura 3 - Técnica de Doppler colorido mostrando ramos da artéria cerebral média envolvidos pelo tumor (a); Artéria cerebral média após sua dissecação (b).

A USIO também pode identificar estruturas vasculares por meio do uso de contraste. Esta técnica consiste na infusão venosa de solução contendo microbolhas de gás encapsuladas em invólucros de lipídios que permitem a visualização direta dos vasos sanguíneos. A USIO com contraste tem se mostrado mais sensível em detectar os vasos sanguíneos do que o DC; o contraste permite também o estudo de perfusão sanguínea dos tumores.

Porém, este método não é disponível em todos centros médicos e requer equipamentos de ultrassonografia que emitem ondas específicas para romper as cápsulas contendo as microbolhas. Além disso, o contraste não fornece algumas informações do fluxo sanguíneo, tais como velocidade e sentido do fluxo (Prada, 2014).

O DC também pode ser útil na abordagem cirúrgica das malformações arteriovenosas (MAVs) fornecendo dados a respeito do seu tamanho, da sua localização, da presença de hematomas e aneurismas, dos vasos nutridores e de drenagem, e do grau de ressecção da MAV. Além disso, em conjunto com as imagens de escala de cinza da ultrassonografia, o cirurgião pode obter dados da relação espacial entre a MAV e o parênquima encefálico em tempo real (Woydt, 1998). Um estudo descreveu a dificuldade em diferenciar as artérias das veias pela técnica de Doppler devido à “arterialização” das veias de drenagem, uma vez que não há interposição do parênquima cerebral entre artérias e veias nas MAVs. A USIO com contraste também apresentou-se útil na identificação do vaso nutridor da MAV durante abordagem cirúrgica (Wang, 2007).

Uma sala híbrida para cirurgias neurológicas equipada com arco-C para realização de angiografia digital e acoplamento do sistema de vídeo da angiografia ao microscópio cirúrgico permite a integração da cirurgia neurovascular convencional com os procedimentos endovasculares. Este sistema fornece imagens intraoperatórias bidimensionais ou tridimensionais dos vasos cerebrais de alta qualidade das artérias, veias e seios venosos em tempo real durante o procedimento cirúrgico. Porém, os altos custos, a necessidade de um ajuste específico na sala cirúrgica e do uso de contraste limitam a utilização desta técnica (Shen, 2015).

A angiografia por fluorescência intraoperatória tem sido amplamente usada para avaliar a obliteração completa do aneurisma sem provocar estenose crítica ou oclusão do vaso adjacente e de artérias perfurantes próximas ao aneurisma (de Oliveira, 2008) (Figura 4). As principais limitações deste método são: 1) não visualizar a oclusão de pequenos vasos, 2) não mostrar o parênquima cerebral e 3) requerer o uso de

microscópio adaptado para visualização da artéria contrastada. Um método intraoperatório de imagem de alta resolução que utiliza imagens de luz fluorescente infravermelho permite visualizar o parênquima cerebral no plano posterior das artérias contrastadas com fluoresceína (Sato, 2015).

Figura 4 - Aneurisma cerebral (a) demonstrado pela angiografia intraoperatória com fluoresceína e (b) pela técnica de infravermelho com o software Flow 800. Foto gentilmente cedida pela Dra. Ioko Kato e Dr. Sandeep Talari, *Fujita Health University*, Japão.

3.3 Ressecção macroscópica total

Vários estudos têm demonstrado que a RMT pode ter influência significativa na sobrevida dos doentes (Fillipini, 2008; Feigl, 2010). A RMT depende de vários fatores, tais como histologia do tumor, localização no encéfalo, relação com áreas eloquentes, estruturas vasculares e nervos. O tratamento cirúrgico não elimina a doença microscópica, mesmo em tumores considerados potencialmente não invasivos como as metástases cerebrais (Mohda, 2005; de Lima Oliveira, 2015). Os métodos de imagem para monitoração intraoperatória podem revelar a extensão da ressecção do tumor. Um estudo comparando a neuronavegação intraoperatória com cirurgia convencional revelou que esta técnica não foi efetiva em otimizar a extensão da ressecção dos tumores. Uma recente revisão da Chocraine evidenciou baixa qualidade de evidência considerando aumento da área de ressecção tumoral utilizando a neuronavegação intraoperatória (Barone, 2015).

As imagens de RM intraoperatória (RMi) contrastadas com gadolínio podem identificar tumor residual no leito cirúrgico durante cirurgias neurológicas. Os protocolos de aquisição T1, T2* e difusão com sequência pesada podem identificar tumor residual, hemorragias e lesões isquêmicas, respectivamente. A RMi também pode ser útil na detecção de tumor residual em cirurgia de gliomas de baixo grau, uma vez que o grau de ressecção do tumor está associado ao tempo de sobrevida do paciente (Liang, 2012; Bisdas, 2015). Por meio da espectroscopia, equipamentos de RMi de alto campo podem definir áreas de malignidade do tumor. Embora alguns autores considerem que a otimização da extensão de ressecção dos gliomas esteja associado com o uso da RMi (Bisdas, 2015), a qualidade de evidência é baixa (Barone, 2015). Um estudo retrospectivo demonstrou que tumores de hipófise e base de crânio tiveram ressecções mais extensas e taxa de sobrevida livre da doença maiores em pacientes que utilizaram RMi (Corbuguer, 2014). Porém, o uso desta técnica é restrito em decorrência do alto custo, tamanho dos equipamentos, necessidade de grandes modificações na sala de cirurgia para instalação e prolongamento do tempo cirúrgico (Barone, 2015).

A USIO 2D é um método útil para identificar lesões residuais no leito cirúrgico. Os tumores cerebrais primários, tais como gliomas, tipicamente, não tem bordas bem definidas por causa de sua característica infiltrativa no encéfalo adjacente, o que causa redução da acurácia da USIO para detecção de tumores residuais (Figura 5). Tumores previamente tratados por meio de cirurgia convencional ou radioterapia também perdem definição das suas bordas nas imagens ultrassonográficas por causa do aumento de células gliais que modificam a impedância acústica do tumor (Quencer, 1986; LeRoux, 1989). Um estudo que correlacionou a USIO 2D com achados histopatológicos durante ressecção de gliomas mostrou que 89% das lesões suspeitas identificadas pela USIO antes da ressecção eram tumores. Porém, 75% dos casos apresentaram tumor residual na RM pós-operatória; em 30-70% destes casos a USIO havia indicado que o cirurgião havia removido macroscopicamente todo o tumor. O volume residual das

lesões também foi considerado maior na RM de controle após a cirurgia daquele estimado pela USIO. Estes autores também descreveram uma borda hiperecogênica com 3 mm de espessura entre o limite da ressecção e o encéfalo a qual poderia ser decorrente da impedância acústica entre a solução salina utilizada no exame de ultrassonografia e o tecido cerebral, de microbolhas de ar aderidas à na área do limite da ressecção e modificações da microcirculação local (Figura 6). A biópsia desta borda hiperecogênica indicou que 26% da amostra eram tumores, 39% eram lesões infiltrativas e 35% cérebro normal (Woydt, 1996). Outro estudo revelou uma fraca correlação entre a USIO 2D com a RM de 1,5 T de controle para detecção de tumor residual em cirurgia de gliomas; 42% das cirurgias nas quais a USIO indicou a RMT apresentaram tumor residual na RM realizada após a cirurgia. A correlação destes métodos foi adequada nos casos de metástases cerebrais. Os autores consideraram os resultados da USIO superiores aos da neuronavegação e inferiores aos da RM para detecção de tumor residual (Renner, 2005). Posteriormente, um estudo em 86 pacientes com tumores cerebrais profundos em que um equipamento de USIO 2D de alta resolução foi utilizado mostrou que 77,9% das lesões foram removidas completamente (Yi-da, 2011). A correlação entre a USIO 2D e a RM de controle de 1,5T foi de 87,5% considerando a presença ou ausência de tumor (Edorgan, 2005). Um estudo mostrou que a USIO 2D detectou 82% dos microadenomas hipofisários incluindo lesões de 1,5 a 7 mm em que, das 10 lesões não detectadas pela RM de 1,5T realizada antes da cirurgia, 9 foram detectadas pela USIO utilizando transdutores com frequência de 10 a 15 MHz (Ram, 1995). A USIO 3D fornece imagens com qualidade superior à RM, permitindo a visualização de lesões entre 0,5 e 1 mm (Unsgaard, 2006); a USIO 2D permite a detecção de estruturas maiores que 1 mm (Unsgaard, 2002). Mesmo com as imagens de alta qualidade fornecidas pela USIO 3D, a RMI foi considerada superior a USIO para rastrear tumores residuais em um estudo comparativo com 7 pacientes (Tronnier, 2001). Outros autores encontraram uma boa correlação entre a USIO 3D e a RM pós-operatória e questionaram a necessidade de realização de RM no pós-operatório para

avaliar a presença de tumor residual (Maarouf, 1996). Porém, estudos considerando apenas gliomas têm concluído que a USIO 3D não é o método operatório mais adequado para detecção de tumor residual. Aproximadamente, 20% dos pacientes submetidos à RMT ainda apresentavam tumor residual na RM pós-operatória. Após a RMT, a sensibilidade da USIO 3D para detecção de tumor residual foi de 26% e a especificidade de 88%, indicando que o cérebro “normal” pode ter células tumorais infiltradas (Unsgaard, 2006; Rygh, 2008). Considerando áreas hiperecogênicas à ultrassonografia após MRT (Figura 7), 85 e 95% das biópsias dos gliomas de baixo grau e dos glioblastomas, respectivamente, demonstraram a presença de tumor residual. A correlação interobservador da USIO 3D foi satisfatória (kappa de 0,84) similar à correlação interobservador da RM pós-operatória (kappa de 0,89) (Unsgaard, 2006). A USIO 2D também alcançou uma boa correlação interobservador (kappa de 0,79) (Edorgan, 2005). A USIO com ecocontraste tem sido utilizada para definir as bordas dos tumores mal delimitados e auxilia na distinção dos limites do tumor com o edema cerebral. O ecocontraste também identifica a presença de tumores residuais, auxiliando na otimização da ressecção dos tumores e evitando lesão de tecido cerebral normal (Prada, 2014; de Lima Oliveira, 2015).

Figura 5 - – Imagem ultrassonográfica de um glioma com bordas mal definidas; a área hiperecogênica na borda inferior do tumor possivelmente está associada à infiltração de células tumorais (a); Imagem ultrassonográfica de metástase cerebral com bordas bem definidas (b); Imagem de RM dos respectivos tumores (c, d).

Figura 6 - Área hiperecogênica no leito cirúrgico após RMT entre o leito cirúrgico e o parênquima cerebral.

Figura 7 - USIO de controle demonstrando área hiperecogênica que corresponde a tumor residual no leito cirúrgico durante ressecção de metástase cerebral (a); parte do volume de tumor residual foi removido (b); e o segundo controle demonstrou redução do tumor no leito cirúrgico (c).

O ácido 5-aminovolevulêmico (5-ALA) é um precursor bioquímico proveniente da hemoglobina que induz a síntese e o acúmulo das porfirinas fluorescentes em tumores mitoticamente ativos. Esta técnica tem sido aplicada na ressecção de gliomas de alto grau e valor do 5-ALA para visualização de outros tumores ainda não está bem estabelecido (Widhalm, 2007). Esta técnica permite a ressecção contínua do tumor sem a necessidade da interrupção da cirurgia para verificação da presença de tumor residual através de métodos de imagem (Feigl, 2010; Roder, 2014). Para aplicação desta técnica há necessidade da utilização de microscópio com luz filtrada para identificar o tecido neoplásico impregnado por esta substância. Um grande trabalho prospectivo, randomizado e controlado em fase III demonstrou uma vantagem significativa das cirurgias auxiliadas com 5-ALA quando comparadas com as cirurgias convencionais considerando RMT, a qual foi definida com ausência de tumor residual na RM de controle (65% vs. 32%, respectivamente, $p < 0,001$) (Stummer, 2006; Pichlmeier, 2008). Comparando-se pacientes com RMT de gliomas guiados pelo 5-ALA com pacientes submetidos a ressecção por cirurgias convencionais, o tempo de sobrevida foi de 16,7 e 11,8 meses, respectivamente ($p = 0,0001$), sugerindo que ressecções mais extensas podem influenciar na sobrevida dos doentes ($p < 0,0001$). Esta técnica é mais rápida e menos onerosa que a RMI, e revela a presença de lesões tumorais residuais em tempo real. Embora o 5-ALA tenha se mostrado promissor, o seu uso está associado com maior frequência de déficit motor nas primeiras 48 horas após a cirurgia, possivelmente relacionado à ausência da visão espacial do encéfalo pelo cirurgião (Barone, 2015). O 5-ALA é uma substância polar e depende da quebra da barreira hematoencefálica. Desta forma, a identificação do tumor pode ficar comprometida em barreiras intactas (Stummer, 2006). Nos casos em que partes do tumor não são contínuas com a lesão principal, camadas de tecido cerebral podem esconder células tumorais coradas pelo 5-ALA, o que resulta em ressecção incompleta do tumor (Feigl, 2010). A USIO 3D neuronavegada em conjunto com 5-ALA podem otimizar a ressecção do tumor (Moiyadi, 2014).

3.4 Abordagem dos tumores em áreas eloquentes

RMT ainda é um desafio nas áreas eloquentes porque ressecções extensas nestas áreas podem levar a sequelas neurológicas; o tratamento cirúrgico dos tumores deve alcançar o máximo de ressecção associado ao mínimo de prejuízo da função neurológica (Duffau, 2013). O local de maior risco para recorrência de um tumor cerebral após abordagem cirúrgica é 2 cm além do limite do tumor evidenciado nos exames de imagem pré-operatórios, o que reforça a necessidade de ressecção do tecido cerebral normal ao redor tumor. Por outro lado, durante a abordagem cirúrgica dos tumores, a redução da incidência de déficit motor é significativa se a região da ressecção é superior a 1 cm de distância das áreas eloquentes (Haglund, 1994; Sanai, 2009). A RM funcional e a PET TC podem auxiliar no planejamento pré-operatório para abordagem de lesões em áreas eloquentes. Porém, estes métodos não têm especificidade e sensibilidade satisfatória na localização destas áreas. Além disso, estes métodos não oferecem informações em tempo real durante o procedimento cirúrgico (Sanai, 2009).

Os tumores podem distorcer a anatomia das áreas funcionais do encéfalo. Desta forma, os exames de mapeamento funcional intraoperatório (Figura 8), por meio da estimulação elétrica em áreas específicas do encéfalo, podem identificar as “falsas” áreas eloquentes mapeadas pelos exames funcionais pré-operatórios (Schiffbauer, 2001). Se os tumores são mapeados em áreas eloquentes verdadeiras, a RMT pode estar associada à ausência de déficit motor, ou a um déficit mínimo e transitório. Portanto, o mapeamento funcional intraoperatório pode melhorar o prognóstico dos pacientes (Chang, 2011). A associação da USIO e do mapeamento funcional intraoperatório pode otimizar a ressecção tumoral em áreas eloquentes associada ao mínimo déficit neurológico. O papel da USIO seria evitar lesões corticais desnecessárias, porque ele fornece a localização anatômica e permite a visualização direta do tumor (Landy, 1991; Firshing, 1992). Um recente estudo que associou uso de 5-ALA com mapeamento funcional

durante ressecção de glioblastomas em áreas eloquentes observou RMT em 73% dos casos e déficit motor permanente em 4% dos casos; a incidência de déficit motor após cirurgias convencionais para abordagem destes tumores varia de 3,5 a 17% dos casos. Os autores também enfatizaram que o 5-ALA foi mais sensível em estimar o volume tumoral do que a RM pré-operatória e que o mapeamento funcional permitiu otimizar a ressecção do tumor sem prejudicar a função neurológica dos doentes (Schucht, 2014). O mapeamento de áreas eloquentes com o doente acordado durante a cirurgia é considerado como padrão-“ouro” para alcançar os limites funcionais durante ressecção de tumores (Maldaun, 2014). No momento da cirurgia, solicita-se ao doente realizar tarefas específicas para avaliar a fala, as áreas motoras e sensoriais, e o campo visual. Por meio desta técnica, alguns autores têm descrito a ampliação da ressecção do tumor, menor complicação associada à anestesia geral e à estadia hospitalar, além da redução dos custos de internação (Serlets, 2007, Kim, 2009; Wolfson, 2015). Porém, os doentes devem ser cuidadosamente selecionados para que possam entender e executar as tarefas solicitadas durante o procedimento cirúrgico. Além disso, complicações podem ocorrer, tais como apneia, hiperventilação, náuseas, vômitos e convulsão (Wolfson, 2015).

Figura 8 – Mapeamento cortical funcional durante cirurgia para ressecção de tumor. Foto gentilmente cedida pelo Dr. Marcos Maldaun, Hospital Sírio Libanês, São Paulo, Brasil.

Figura 9 – Mapeamento funcional durante cirurgia com o paciente desperto. (a) Paciente levantando o membro superior direito quando requisitado durante o procedimento cirúrgico; (b) Foto gentilmente cedida pelo Dr. Marcos Maldaun, Hospital Sírio Libanês, São Paulo, Brasil.

A neuronavegação funcional utiliza a RMf funcional e imagem de tensor de difusão por tractografia a fim de mapear áreas e vias neurais eloquentes. Com este método, os neurocirurgiões podem realizar ressecções mais extensas de tumores localizados próximos ao trato piramidal e radiação óptica (Bozzao, 2010; Bisdas, 2015). A integração da RM funcional com a USIO 3D também pode otimizar a ressecção do tumor sem prejudicar às funções neurológicas. Em cirurgias convencionais, a distância segura entre a área de ressecção do tumor e as áreas eloquentes varia de 5 a 15 mm. Em um estudo utilizando a referida técnica, a distância média alcançada foi de 5 mm. A taxa média de tumor residual nos pacientes com glioma foi de 11% e, nos tumores supostamente não infiltrativos, de 0%. Considerando o estado neurológico, 88% dos doentes permaneceram estáveis após a cirurgia e 12% tiveram piora do estado clínico funcional (Bertsen, 2010). Outro estudo com a mesma técnica revelou a melhora da escala de Rankin dos doentes no pós-operatório de tumores em áreas eloquentes (média de 1,56 no pré-operatório e 1,08 no pós-operatório); a taxa média de tumor residual foi de 16% (Gulati, 2009).

Figura 10 – RM FLAIR pré-operatória para demonstrar as margens de um glioma de baixo grau (a,c); RM funcional usada para localizar a área motora da mão direita e estabelecer sua relação com o tumor. (b); RM com imagem de tensor por difusão (tratografia) usada para estimar a organização das fibras do tracto Piramidal (d,e); Imagem da USIO usada para localização do tumor em tempo real (f).

A cirurgia com o paciente acordado combinada com a RM funcional também pode otimizar a ressecção do tumor em áreas eloquentes e reduzir a frequência dos déficits neurológicos. Um recente estudo mostrou que pacientes submetidos à ressecção de gliomas utilizando a combinação destes métodos apresentaram, em média, 90% do tumor ressecado em áreas eloquentes associado a 2,3% de deterioração de alguma função cognitiva após um mês da cirurgia (Maldaun, 2014).

Podemos concluir que o USIO fornece importantes informações anatômicas em tempo real durante as cirurgias neurológicas. Apesar das limitações para aplicação da USIO em definir a RMT nos tumores cerebrais infiltrativos, alguns progressos desta técnica têm melhorado a extensão da ressecção destes tumores, tais como o uso de ecocontraste, USIO 3D com imagens de alta resolução e o USIO 3D neuronavegada. Nas áreas eloquentes, o USIO funcional 3D neuronavegada pode otimizar a ressecção do tumor associada a redução das sequelas neurológicas. Porém, é necessário ressaltar que a monitoração fisiológica tem um importante papel na abordagem dos tumores nas áreas eloquentes.

4 Métodos

4 MÉTODOS

4.1 Seleção dos doentes

O estudo foi realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo no período de janeiro de 2009 a fevereiro de 2013. Os doentes selecionados foram aqueles com indicação para o tratamento cirúrgico convencional das MCs após avaliação da equipe medica multidisciplinar. Os critérios de exclusão do estudo foram: 1) tumores invadindo o couro cabeludo e a calota craniana, e 2) tumores não metastáticos revelados pelo estudo anatomopatológico. Dados demográficos, clínicos e radiológicos foram coletados em todos os doentes. A abordagem cirúrgica do tumor foi realizada por meio de técnicas clássicas com ou sem a utilização da USIO encefálica; nenhum outro método de imagem intraoperatória foi usado durante as cirurgias. A posição do paciente e a craniotomia foram decididas de acordo com a localização do tumor revelada pela RM pré-operatória. Fenitoína (300 mg/dia), dexametazona (16 mg/dia) e antibiótico profilático foram administrados para todos doentes. O Comitê de Ética na Pesquisa da Escola de Medicina da Universidade de São Paulo aprovou este estudo.

4.2 USIO

A monitoração com USIO foi realizada por um único neurosonologista e esteve sujeita à disponibilidade do operador para cada cirurgia. O equipamento utilizado foi um ultrassom 2D (modelo Micromax, Sonosite, fabricado em Bothell, Washington) com transdutores de alta frequência (13-6 MHz) para localização de tumores superficiais e de baixa frequência (8-4 MHz) para localização de tumores profundos. O operador da USIO estava cego em relação à avaliação clínica dos pacientes, incluindo o KPS. As

principais aplicações da USIO em relação aos tumores foram: localização após a craniotomia, mensuração da profundidade, definição dos limites e relação com as estruturas anatômicas encefálicas; além disso, a USIO também foi utilizada para detecção de tumores residuais após suposta RMT. O volume das lesões residuais não foi estimado pela USIO; a descrição foi limitada apenas pela presença ou ausência e a localização dos supostos tumores residuais mostrados por esta técnica. Após a retirada, as lesões residuais eram encaminhadas para o estudo anatomopatológico de cada fragmento.

4.3 Avaliação das escalas de ASA, KPS, SIR, GPA e RTOG

Todos os doentes foram graduados pela equipe multidisciplinar de oncologia nas seguintes escalas: KPS, GPA (Grade Prognostic Assessment), SIR (Score Index for Radiosurgery) e RTOG (Radiation Therapy for Oncology Group). A equipe de anestesia graduou os doentes na escala de ASA (American Society Anesthesiology). O KPS pré-operatório foi obtido uma semana antecedendo a cirurgia e o KPS pós-operatório em até 3 semanas. Considerando-se a avaliação do KPS, os doentes foram classificados em três faixas em relação ao estado clínico funcional: totalmente dependentes de ajuda nas atividades diárias àqueles com KPS entre 10 e 40, dependência parcial de ajuda àqueles com KPS entre 50-70 e não necessita de ajuda àqueles com KPS igual ou superior a 80. Considerando-se o KPS pós-operatório, avaliou-se a elevação ou redução de ambos, KPS e faixa de KPS.

4.4 Classificação do grau de dificuldade de ressecção da MC

A equipe de cirurgiões classificou a possibilidade de ressecção macroscópica das MCs, atribuindo valores de 0 a 1 para cinco fatores, tais como se seguem: a) abordagem cirúrgica fácil ou difícil, b) tumor superficial ou profundo, c) tumor em área eloquente ou não eloquente, d) relação ou não do tumor com nervos e vasos de grande calibre, e) tumores únicos ou múltiplos no leito cirúrgico (Quadro 1). Cada um desses fatores poderia adicionar até 1 ponto na classificação geral, a qual, no final, variava de 0 (ressecção total do tumor possível) até 4 ou 5 (sem possibilidade para ressecção total do tumor).

Os tumores foram considerados difíceis para se abordar (a) quando relacionados com a base do crânio ou com a área inter-hemisférica. Os tumores superficiais foram aqueles localizados nas áreas corticais e subcorticais (b). As seguintes áreas foram consideradas como áreas eloquentes: área motora sensitiva, área motora suplementar, áreas no trajeto do nervo óptico, áreas relacionadas com a visão, área de Broca, área de Wernick, vermis cerebelar, gânglios da base e ínsula (c). A relação com vasos e nervos foi estabelecida pela RM contrastada pré-operatória e/ou pela USIO por meio da técnica de imagens por Doppler Colorido (d).

Quadro 1 - Classificação do grau de dificuldade das metástases cerebrais

abordagem	fácil/difícil	0/1
profundidade	superficial/profundo	0/1
área eloquente	não/sim	0/1
relação com vasos e/ou nervos	não/sim	0/1
tumores no leito cirúrgico	único/múltiplos	0/1
	Total	0-5

4.5 Análise do volume tumoral

Um radiologista, cego para o estudo, examinou o volume das MCs obtido por imagem de RM 1,5T contrastada por gadolínio realizada no período pré e pós-operatório. A análise volumétrica foi realizada por meio da técnica semiautomática, utilizando-se o programa de *software* Philips-Isite View Forum. Numa sequência volumétrica pós-uso do gadolínio SPGR T1, foram escolhidas várias regiões de interesse no tumor por delimitação manual. O restante do tumor foi automaticamente adicionado a regiões selecionadas com o objetivo de gerar um volume de interesse. Áreas de hemorragia, de gliose e de perda de tecido pós-operatório foram excluídas do volume das lesões operadas por análise comparativa com as sequências T1, T2 e FLAIR antes e após a cirurgia.

4.6 Análise estatística

Dados definitivos ou categóricos são apresentados como porcentagens e foram testados utilizando-se Pearson χ^2 teste e teste exato de Fisher, quando aplicáveis. Variáveis contínuas foram testadas por normalidade com a aplicação do teste Kolmogorov-Smirnov e estão expressadas como medianas e variações interquartis ou como a média $\pm$ SD como aplicável. Nós comparamos tais variáveis utilizando-se o teste Mann-Whitney U. Os resultados foram considerados ou tidos (deemed) significantes se $p \leq 0,05$. Os dados estatísticos foram analisados com o pacote de *software* SPSS (IBM, Chicago, Illinois, USA), versão 19.0 para Windows. Para o cálculo do tamanho da amostra, assumimos a necessidade de redução dos valores tumorais em, pelo menos, 10% comparando os volumes pré e pós-cirurgia, quando comparado pacientes em que foi utilizada a técnica ultrassonográfica durante o procedimento cirúrgico comparado àqueles que não fizeram uso deste recurso. Para tanto, foi considerada a variável resposta como número de pacientes que obtiveram redução do percentual

do volume tumoral $\leq 10\%$ *versus* pacientes com redução do volume tumoral $> 10\%$, comparando ambos os grupos. Considerando o risco $\alpha \leq 5\%$ e risco $\beta \leq 20\%$, para um poder amostral de 80% obtendo um número total de pacientes do estudo igual a 77, distribuídos em dois grupos estudados (~78).

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Pacientes

Neste estudo prospectivo, não randomizado e controlado, foram incluídos 82 doentes com diagnóstico de MC tratados por meio de cirurgia convencional entre janeiro de 2009 e fevereiro de 2013. Quatro doentes foram excluídos em decorrência do estudo anatomopatológico não ser compatível com MC. As idades das 40 mulheres e dos 38 homens variaram entre 23 a 80 anos (com idade média de 53 anos). As características dos indivíduos considerando-se gênero, idade, escalas de KPS pré-operatório, SIR, GPA e ASA estão na Tabela 1; tipo histológico de tumor, órgãos de origem das MCs e localização estão nas tabelas 2, 3 e 4, respectivamente. Os doentes foram divididos em 2 grupos: 1) submetidos à ressecção cirúrgica da MC auxiliada pela USIO (n=35) e 2) submetidos ao procedimento cirúrgico sem o uso de método de imagem intraoperatória (n=43). O estado clínico funcional dos doentes e o volume tumoral do pré-operatório e pós-operatório foram comparados entre os grupos. Todas as RMs contrastadas com gadolínio pré-operatórias foram realizadas com menos de um mês antecedendo a cirurgia e com 3,17 meses em média ($p=0,529$) após o procedimento cirúrgico. Pacientes que passaram por tratamento cirúrgico ou radioterápico prévios ao tratamento cirúrgico foram anotados.

Tabela 1 - Características dos pacientes; dados expressos em mediana (25% - 75%)

	USIO	Grupo-controle	
sexo [%]	F 15 [37,5]	F 25 [62,5]	p=0,179
idade	52 (42-65)	60 (47-64)	p=0,320
ASA	2 (2-3)	2 (2-3)	p=0,555
KPS pré-operatório	70 (50-80)	60 (40-60)	p=0,173
GPA	1,5 (1-2,5)	1,0 (1,0-2,0)	p=0,561
SIR	5 (3,5-6)	4 (3-5)	p=0,035
Número de lesões abordadas	2 (1-3)	2 (1-3)	p=0,945
Volume tumoral pré-operatório	11,2mm (5,9-18,1)	20,8mm (13,9-25,3)	p=0,168

Não houve casos de infecção do sistema nervoso central ou na ferida cirúrgica. Não houve qualquer diferença estatística entre os grupos com relação à idade (p=0,320), KPS pré-operatório (p=0,173), escala ASA (p=0,555), número de lesões abordadas (p=0,945), volume do tumor pré-operatório (p=0,168) (Tabela 2) e da classificação do grau de dificuldade para ressecção das MCs (p=0,474) (Tabela 5).

Tabela 2 - Histologia das MCs

	Total	USIO	Grupo-controle
Adenocarcinoma de mama	17	8	9
melanoma	14	9	5
Adenocarcinoma de cólon	9	3	6
Adenocarcinoma de pulmão	13	4	9
Sarcomas	6	3	3
Adenocarcinoma de gástrico	4	1	3
Outros	15	7	8
	78	35	43

Tabela 3 - Órgãos de origem das MCs

	Total	USIO	Grupo-controle
mama	16	7	9
pulmão	16	5	11
pele	11	9	2
intestino	11	4	7
aparelho urinário	3	1	2
outros	21	9	12
	78	35	43

Tabela 4 – Localização das MCs

	Total	USIO	Grupo-controle
Frontal	27	12	15
Temporal	10	6	4
Parietal	19	9	10
Occipital	6	5	1
Cerebelo	15	2	13
Gânglios da base	1	1	0
	78	35	43

Tabela 5 - Grau de dificuldade de ressecção das MCs

Grau de dificuldade de ressecção	USIO	Grupo controle	
ressecção total fácil	20 (57,14%)	18 (41,8%)	p=0,474
ressecção total possível	9 (25,71%)	13 (30,23%)	
ressecção total difícil	6 (17,14%)	11 (25,58%)	
sem possibilidade de ressecção total	0	1 (2,32%)	
	35	43	

5.2 KPS pós-operatório

O KPS mediano pós-operatório no grupo da USIO foi de 80 e no grupo de controle de 70 ($p=0,045$) (Figura 11). Considerando-se a evolução do KPS, ou seja, melhora do KPS em relação ao exame clínico pré-operatório, houve melhora com significância estatística no grupo da USIO ($p=0,036$) (Figura 12), especialmente em alguns subgrupos: classificação da dificuldade de ressecção < 4 ($p=0,037$), tumores nas áreas eloquentes ($p=0,043$), tumores não relacionados aos grandes vasos e nervos ($p=0,007$), e lesões únicas no leito cirúrgico ($p=0,038$).

Figura 11 – KPS mediano pós-operatório: USIO X grupo controle ($p=0,045$)

Figura 12 – Melhora do KPS pós-operatório: USIO X grupo controle ($p=0,036$)

5.3 Tumor residual no leito cirúrgico

Um total de 45 doentes foram submetidos à RM de controle após o tratamento cirúrgico com administração endovenosa de gadolinium (23 no

grupo da USIO e 22 no grupo de controle). O tumor residual revelado pela RM foi menor no grupo da USIO (9,5% no grupo da USIO e 30,8% no grupo-controle em relação ao volume pré-operatório ($p=0,05$) (Figura 13); 1,6 mm no grupo da USIO e 9 mm do grupo-controle ($p=0,045$)) (Tabela 6). Não houve significância estatística no volume dos tumores obtidos pela RM pré-operatória ($p=0,168$). Quarenta e sete doentes (60%) foram considerados com razoável qualidade de vida em ambos os grupos (dependência mínima ou vida independente ou KPS ≥ 70) após o procedimento cirúrgico; o volume do tumor residual foi categorizado nestes doentes como de $<10\%$ ou $\geq 10\%$ em relação ao volume tumoral pré-operatório. Um total de 29 doentes (62%) tinham $<10\%$ de tumor residual no leito cirúrgico (76% deles do grupo da USIO e 45% do grupo-controle; $p=0,032$ e *odds ratio* de 3,8) (Figura 14). Levando-se em conta o grupo com $< 10\%$ de tumor residual no leito cirúrgico, a CT realizada nas primeiras 48 horas após a cirurgia revelou lesões residuais em 22% dos doentes do grupo-controle e em nenhum do grupo da USIO ($p=0,049$); 20% dos doentes do grupo-controle passaram por um novo procedimento cirúrgico para ressecção de recidiva de MC ($p=0,043$).

O volume tumoral pré-operatório era maior no grupo-controle considerando-se os pacientes do subgrupo com $\geq 10\%$ de tumor residual ($p=0,025$); em geral, não houve diferença estatística no volume tumoral pós-operatório dos pacientes com $\geq 10\%$ de tumor residual ($p=0,061$). No subgrupo com $\geq 10\%$ de tumor residual, o volume tumoral foi maior quando se consideraram as metástases relacionadas aos vasos e nervos ($p=0,034$).

Tabela 6 - Tumor residual no leito cirúrgico

	Grupos	N	Média	Desvio padrão	T-Student não pareado
Volume tumoral residual (%)	Caso	25	9,5	18,8	0,050
	Controle	22	30,8	48,9	
Volume do tumor - pré (mm)	Caso	25	17,0	18,8	0,168
	Controle	22	25,9	23,6	
Volume do tumor - pós (mm)	Caso	25	1,6	2,7	0,045
	Controle	22	9,9	20,1

Figura 13 – Volume residual tumoral nos grupos em porcentagem

Figura 14 – Volume residual tumoral nos grupos categorizados em <10% ou $\geq 10\%$ de volume residual no leito cirúrgico ($p=0,032$ e OR 3,8)

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

6.1 KPS pós-operatório

A intervenção cirúrgica das MCs cerebrais deve oferecer ao doente maior tempo de sobrevivência e redução das complicações neurológicas. Segundo alguns autores, a qualidade de vida funcional é o objetivo principal da cirurgia (Rades; Mintz, 2013). Alguns estudos têm mostrado sobrevida mais prolongada no pós-operatório de MC em doentes com boa função motora e cognitiva, embora o fator mais importante para sobrevida seja o grau doença sistêmica (Caffo, 2013; Quinten, 2014). No nosso estudo, doentes no grupo da USIO tiveram KPS mais elevado (mediana 80 no grupo da USIO e 70 no grupo-controle) e maior número de doentes com melhora do KPS após o tratamento cirúrgico (Figuras 11 e 12). É importante observar que subgrupos específicos de doentes que foram submetidos à USIO tiveram KPS superior no pós-operatório: tumores com grau de dificuldade para ressecção < 4 ($p=0,037$), tumores não relacionados a grandes vasos e nervos ($p=0,007$), e presença de lesões únicas no leito cirúrgico ($p=0,038$). De fato, as MCs nestes subgrupos seriam de fácil remoção, o que dispensaria a utilização da USIO. A literatura tem mostrado algumas vantagens para a realização da USIO nestes casos, tais como:

- 1) A localização rápida das MCs subcorticais e profundas permite encontrar com exatidão o tumor e determinar o local mais adequado para realizar a corticotomia (Maarouf, 1996; Picarelli, 2012) (Figura 15). Esta técnica pode fornecer imagens com resolução superior às da RM e distinguir com nitidez as bordas das MCs (LeRoux, 1989; Maarouf, 1996; Yi-da, 2011), embora 25% dos tumores do grupo da USIO não apresentaram bordas bem definidas (de Lima Oliveira, 2015). Além disso, a USIO pode fornecer a relação entre o tumor e os

sulcos cerebrais, e revelar o melhor caminho para acesso do alvo (Figura 14). Uma publicação a respeito da USIO durante abordagem de meningeomas gigantes descreveu ausência de áreas isquêmicas após a ressecção destes tumores. Este achado foi associado à redução da tração durante o afastamento do cérebro e à ressecção segura do tumor residual auxiliadas por esta técnica (Solheim, 2009). A redução do traumatismo cirúrgico parece ser importante para o prognóstico dos doentes (Peresedov, 1999; Unsgaard, 2002; Picarelli, 2012). O sistema de neuronavegação intra-operatória pode auxiliar no rastreamento do tumor por meio da visão espacial em tempo real usando imagens de RM (Figura 1). Porém, a localização das lesões pode ser dificultada pelo desvio do cérebro (*brain shift*) durante a cirurgia (Regelsberger, 2000; Yi-da, 2011). A USIO 3D neuronavegada integra as imagens da ultrassonografia com as imagens 3D da RM; a RM fornece a visão espacial e a USIO a visão local do tumor (Unsgaard, 2006). Um recente estudo demonstrou que USIO 3D neuronavegada é útil para corrigir a localização do tumor que pode ser deslocada pelos procedimentos cirúrgicos; este deslocamento é conhecido por fenômeno de *brain shift* (Prada, 2015). A USIO 3D pode otimizar a ressecção do tumor associada à melhora do estado funcional do paciente. Alguns autores têm afirmado que um bom estado clínico funcional e psíquico após o tratamento cirúrgico pode estar associado com elevação da sobrevida e melhora da qualidade de vida dos doentes (Patchell, 1990; Vecht, 1993; Mauer, 2007; Auslands, 2012; Mintz; Shackert, 2013).

Figura 15 – MC localizada pela USIO (a) que indicou um sulco pelo qual poderia ser realizada o acesso do tumor (b). Local indicado pela USIO no córtex cerebral para o acesso do tumor (c); leito cirúrgico após a ressecção do tumor (d).

- 2) Metade dos déficits motores permanentes no pós-operatório de cirurgia para ressecção de tumores cerebrais estão associados a lesões de estruturas vasculares (Schucht, 2014). A USIO, por meio das técnicas de Doppler Colorido (DC) e Power Doppler, identifica facilmente estas estruturas, incluindo os vasos de grande calibre e seios venosos (Maarouf, 1996; Renner, 2005; Unsgaard, 2006; Picarelli, 2012; Prada, 2014; De Lima Oliveira, 2015). No nosso estudo, 32 de 78 doentes (41%) tiveram MCs relacionadas com os ramos de grandes artérias encefálicas. No grupo USIO, 45% destes doentes tiveram metástase cerebral relacionada à artéria cerebral média. Embora não houvesse lesões de grandes artérias e veias em ambos os grupos, o cirurgião descreveu a abordagem dos tumores foi mais segura quando esta técnica de DC foi utilizada. Além disso, esta

técnica mostra a distância dos vasos em relação ao alvo cirúrgico em tempo real (Figura 16) (Prada, 2014). Porém, nossos resultados mostraram que os vasos mostrados pela USIO impediram ressecções mais extensas das MCs, possivelmente, porque a lesão destas estruturas poderia causar sequelas neurológicas graves.

Figura 16 – USIO mostrando, por meio da técnica de Doppler Colorido, MC de melanoma próximo ao um grande ramo da artéria cerebral média

6.2 Tumor residual no leito cirúrgico

Os métodos de monitoração intraoperatória podem otimizar a ressecção do tumor e, desta forma, oferecer uma sobrevida maior dos pacientes (Maarouf, 1996; Adenot, 2007; Yi-da, 2011; Shackert; Caffo, 2013). Após RMT, estes métodos podem identificar os resíduos de tumor deixados no leito cirúrgico, os quais são responsáveis pela recidiva local do tumor (Patchell, 1990; Maarouf, 1996; Tronnier, 2001; Baumert, 2006). Atualmente, a RM intraoperatória (RMi) é considerada o melhor método (*gold standard*) para

detecção dos tumores residuais no leito cirúrgico. Porém, este método é restrito em alguns centros especializados, requer um tempo prolongado para aquisição das imagens, contraste intravenoso, técnicas anestésicas especiais, e pode interferir com os instrumentos da sala cirúrgica (Tronnier, 2001; Maldaun, 2014). Alguns autores têm descrito que ambos, RMI e USIO, fornecem boas imagens para rastrear as metástases cerebrais. Apesar dos tumores residuais serem menos visíveis pela USIO (Tronnier, 2001; Rygh, 2008), a sensibilidade para detecção destes tem melhorado ao longo do tempo e varia de 66 a 100% (Hammoud, 1996; Renner; Unsgaard, 2005). O desenvolvimento de aparelhos com melhor qualidade de imagem permitiu a detecção de lesões com 0,2 a 0,5 mm (Di Lorenzo, 1991; Renner, 2005). A literatura tem mostrado uma boa correlação entre a USIO 3D, a RMI e a RM pós-operatória para detecção de metástases residuais no encéfalo (Hammoud, 1996; Renner, 2005). É importante reforçar que a detecção de tumores residuais pela USIO é operador dependente, e artefatos como sangue, microbolhas de solução salina e tecido necrótico podem reduzir a especificidade do método para detecção de resíduo tumoral (Unsgaard, 2002; Rygh, 2008). No nosso estudo, as lesões residuais suspeitas rastreadas pela USIO foram enviadas para estudo anatomopatológico intraoperatório que confirmou 85% destas como sendo tumor residual. Após RMT, 24 pacientes (72%) apresentavam áreas suspeitas apontadas pela USIO (Figura 7). As áreas suspeitas foram removidas em 14 pacientes e deixadas em 10 pacientes (30,3%); estes achados foram confirmados pela RM pós-operatória. Desta forma, a USIO permitiu a ressecção de resíduos tumorais que seriam deixados no leito cirúrgico.

6.3 Volume residual tumoral

A ressecção ampla das MCs pode prevenir a recorrência local do tumor (Patchell, 1990; Mintz; Shackert, 2013). Nosso estudo revelou que o grupo de doentes submetidos à USIO tiveram volume residual de tumor menor no leito cirúrgico comparado com os doentes do grupo de controle (Tabela 6).

Analisando-se os doentes com um bom estado clínico funcional após a cirurgia (KPS $\geq$ 70), a quantidade de doentes com um volume residual de tumor <10% foi significativamente superior no grupo da USIO (Figura 13), ou seja, a USIO teve uma importante função na otimização da ressecção das MCs. Analisando-se os pacientes com KPS $\geq$ 70 e <10% de tumor residual, a CT contrastada após a cirurgia revelou lesões residuais em 22% dos doentes no grupo de controle e nenhum tumor residual nos doentes do grupo da USIO, sugerindo que, mesmo nos pacientes com <10% de tumor residual no leito cirúrgico, o volume tumoral era menor no grupo da USIO; 20% dos doentes no grupo de controle com menos de 10% de tumor residual submeteram-se à nova cirurgia para remover lesões recorrentes no leito cirúrgico; não houve recidiva tumoral nos doentes submetidos à USIO. Um recente estudo comparou doentes que passaram por ressecção macroscópica das MC com aqueles que passaram por ressecção ampla com retirada de tecido cerebral “normal” além das margens do tumor e supostos pequenos fragmentos microscópicos de tumor residual puderam ser removidos. Os autores concluíram que houve redução da recorrência local da metástase no grupo com ressecção ampla (Yoo, 2009). No nosso estudo, em dois doentes do grupo-controle, o volume da MC aumentou em relação ao volume pré-operatório após 2 meses do tratamento cirúrgico (MC de testículo e cólon), possivelmente devido a uma grande quantidade de volume de lesão residual após a ressecção. A radioterapia cerebral prévia prejudica a delimitação correta do tumor e a detecção do tumor residual (Unsgaard, 2005). No grupo dos doentes da USIO, um deles havia realizado radiocirurgia estereotática prévia, no qual o limite da MC foi mal definido pela USIO e a RM contrastada pós-operatória revelou mais de 10% de tumor residual.

6.4 Ressecção de MC em áreas eloquentes

A ressecção das MCs é ainda um desafio nas áreas eloquentes encefálicas uma vez que pode prejudicar a função neurológica e a qualidade de vida do doente; o termo "balanço oncofuncional" deve ser considerado, objetivando-se o equilíbrio entre a ressecção ampla do tumor associado à

preservação da função neurológica (Duffau, 2013). A RM funcional e a estimulação magnética transcraniana pré-operatórias, assim como o PES intraoperatório podem localizar áreas eloquentes e prevenir sequelas neurológicas (Modha, 2005; Paiva, 2012). Os tumores podem modificar a anatomia das áreas eloquentes e os métodos fisiológicos intraoperatórios, como o mapeamento funcional, podem delinear tumores em “falsas” áreas eloquentes, as quais podem ser consideradas funcionais nos exames pré-operatórios (Schiffbauer, 2001). Além disso, se os tumores estão localizados em áreas realmente eloquentes, a RMT ou a ressecção subtotal podem estar associadas ao déficit motor reversível quando o mapeamento funcional é empregado (Chang, 2011). A USIO empregada no nosso estudo forneceu apenas dados anatômicos e consequentemente não se achou diferença no volume residual tumoral em ambos os grupos. O monitoramento eletrofisiológico pode melhorar o desempenho da USIO durante a abordagem dos tumores em áreas eloquentes (Landy 1991; Firshing 1992). Quando integrados, a RM funcional e a USIO 3D também podem otimizar a ressecção de tumores em áreas eloquentes com mínimo de prejuízo na função neurológica (Gulati, 2009, Bertsen, 2010). Apesar de não haver diferença no volume de tumor residual nas áreas eloquentes entre os grupos, a evolução do KPS nos doentes com MC foi superior no grupo da USIO ($p=0,043$) possivelmente em decorrência da localização rápida do tumor e da redução do traumatismo cirúrgico.

6.5 Limitações do estudo

A principal limitação do estudo foi a não randomização dos casos em decorrência da limitação da disponibilidade do equipamento de USIO para todas as cirurgias. Portanto, a escolha dos casos foi por conveniência, ou seja, as cirurgias de determinados dias da semana foram monitoradas. Porém, é importante enfatizar que todas cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião e todas monitorações com USIO pelo mesmo neurosonologista, o que

possibilitou a obtenção de dados mais homogêneos. Outros fatores, tais como todas as cirurgias terem sido realizadas na mesma sala cirúrgica com equipamentos similares, USIO como único método de monitoração, ausência de monitoração intraoperatória nas cirurgias do grupo-controle e a classificação do grau de dificuldade de ressecção dos tumores entre os grupos, podem minimizar o viés do estudo. A USIO 2D utilizada no nosso estudo não permitiu o cálculo do volume dos tumores residuais. A utilização de mapeamento funcional em conjunto com a USIO poderia melhorar a ressecção dos tumores em áreas eloquentes. Porém, o objetivo do estudo era avaliar o desempenho da USIO. As primeiras RM após a cirurgia foram realizadas em dias que não foram predeterminados no estudo, variando de 1 dia a 9 meses. Embora não houvesse diferença estatística no tempo destas RMs entre os grupos, este pode ser um dado de viés no cálculo do volume residual tumoral.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

A USIO encefálica pode influenciar favoravelmente o KPS pós-operatório e reduzir o volume residual das MC no leito cirúrgico. Este foi o primeiro estudo prospectivo e controlado que comparou doentes utilizando USIO com doentes sem uso de métodos de imagem intraoperatório durante cirurgia para ressecção de MC.

8 ANEXOS

8.1 ANEXO A - Parecer do CEP

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: AVALIAÇÃO DO USO DA ULTRASSONOGRAFIA INTRAOPERATÓRIA NAS CIRURGIAS DE METÁSTASES CEREBRAIS

Pesquisador Responsável: Edson Bor Seng Shu

Pesquisador Executante: Marcelo de Lima Oliveira

Co-autores: Helder Picarelli

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Instituição: HCFMUSP

Departamento: NEUROLOGIA

Versão: 1

CAAE: 08439412.6.0000.0068

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 9931

Número do Parecer: 164.145

Data da Relatoria: 05/12/2012

Apresentação do Projeto: O projeto está apresentado de forma concisa e a proposta do estudo é investigar através de análise retrospectiva de prontuários possíveis benefícios do emprego da monitoração intraoperatória na ressecção de metástases cerebrais. As possíveis vantagens seriam: uso de equipamento de fácil disponibilização em sala cirúrgica e aumento da segurança e eficácia do procedimento.

Objetivo da Pesquisa: Os objetivos da pesquisa são claros e consistem em: a) comparar os resultados da USIO com as imagens de ressonância magnética e tomografia do encéfalo obtidas em fase pré e pós-operatória; b) analisar por meio da USIO as relações anatômicas entre o tumor e estruturas adjacentes; c) averiguar por meio de exame anátomo-patológico as características histológicas de áreas identificadas pela USIO como fragmentos residuais do tumor e portanto testar a confiabilidade do método.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Como se trata de estudo retrospectivo baseado em análise de prontuários não há riscos envolvidos. Os resultados, se favoráveis, poderão beneficiar outros pacientes no futuro.

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A metodologia do estudo está bem elaborada e os resultados poderão indicar vantagens e desvantagens deste método de monitoramento empregado na ressecção de tumores cerebrais metastáticos. Embora o método seja conhecido não há estudos sistematizados em nosso meio.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Os termos obrigatórios requeridos foram apresentados.

Recomendações: Dado o potencial de benefícios recomendamos a aprovação do estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Com base nas considerações anteriores e não havendo pendências ou inadequações concluímos que o estudo deve ser aprovado.

Situação do Parecer: Aprovado

São Paulo, 05 de Dezembro de 2012

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Vice-Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovidio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

8.2 ANEXO B - Publicações

ARTICLE

Intraoperative ultrasonography for presumed brain metastases: a case series study

Uso de ultrassonografia intraoperatória para metástases cerebrais presumidas: estudo de uma série de casos

Helder Picarelli¹, Marcelo de Lima Oliveira², Edson Bor-Seng-Shu², Eduardo Santamaria Carvalhal Ribas², Alexandre Maria Santos¹, Manoel Jacobsen Teixeira²

ABSTRACT

Brain metastases (BM) are one of the most common intracranial tumors and surgical treatment can improve both the functional outcomes and patient survival, particularly when systemic disease is controlled. Image-guided BM resection using intraoperative exams, such as intraoperative ultrasound (IOUS), can lead to better surgical results. **Methods:** To evaluate the use of IOUS for BM resection, 20 consecutive patients were operated using IOUS to locate tumors, identify their anatomical relationships and surgical cavity after resection. Technical difficulties, complications, recurrence and survival rates were noted. **Results:** IOUS proved effective for locating, determining borders and defining the anatomical relationships of BM, as well as to identify incomplete tumor resection. No complications related to IOUS were seen. **Conclusion:** IOUS is a practical supporting method for the resection of BM, but further studies comparing this method with other intraoperative exams are needed to evaluate its actual contribution and reliability.

Key words: intraoperative ultrasound, brain metastases, neurosurgery.

RESUMO

As metástases cerebrais (MC) são os tumores intracranianos mais frequentes e seu tratamento cirúrgico pode melhorar a sobrevida e a funcionalidade do paciente, especialmente quando a doença sistêmica está controlada. A ressecção das MC guiada por imagens de exames intraoperatórios, como ultrassom intraoperatório (USIO), pode levar a melhores resultados cirúrgicos. **Métodos:** Avaliar o uso do USIO nas ressecções de MC de 20 pacientes para localizar os tumores, avaliar suas relações anatômicas e a cavidade cirúrgica após o procedimento. As dificuldades técnicas, complicações, recorrência e taxa de sobrevivência foram anotadas em cada caso. **Resultados:** USIO foi eficaz para localizar, delinear e definir as relações anatômicas das MC, assim como a ocorrência de ressecção incompleta. Não foram encontradas complicações relacionadas ao uso do USIO. **Conclusão:** USIO é um método auxiliar prático para as ressecções de MC, porém outros estudos ainda se fazem necessários para avaliar sua real contribuição nesses procedimentos.

Palavras-Chave: ultrassom intraoperatório, metástases cerebrais, neurocirurgia.

Brain metastases (BM) represent more than 50% of intracranial tumors in the adult population and have shown an increasing incidence over recent decades^{1,2}. Around 170,000 patients per year are diagnosed with BM in the United States of America. In addition, 10% to 40% of oncologic patients develop BM in the course of the disease¹⁻⁸. The factors associated with this increasing incidence include advances in neuroimaging techniques, easier access to health care systems, and increased survival of cancer patients. The best strategy for treating BM remains controversial, but the management includes radiotherapy, stereotactic radiosurgery and surgical resection. Patients are typically treated according to age, functional performance, neurological status, type of cancer,

number and localization of BM, radiosensitivity and chemosensitivity of the tumors, and systemic control of the primary cancer⁵⁻⁸. Local control of BM can restore neurological functional status and increase survival of patients that may die due to extracranial progression of the disease⁹⁻¹². Some trials suggest that neurosurgical resection is a good option, presenting low recurrence rates especially when followed by radiotherapy^{6-8,11,12}. BM resection can rapidly decrease the mass effect and surrounding edema, improve symptoms and quality of life, control epileptic seizures and provide tissue for histological analysis and diagnosis of suspected lesions⁶⁻⁸. In addition, resection of multiple BM can also bring positive outcomes if systemic cancer is controlled¹³⁻¹⁵. The objective

¹Division of Neurological Surgery, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo "Octavio Frias de Oliveira", São Paulo SP, Brazil;

²Division of Neurological Surgery, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo SP, Brazil.

Correspondence: Helder Picarelli; Rua Itacolomi 222 / conj. 5; 01239-020 São Paulo SP - Brasil, e-mail: helderpicarelli@icesp.org.br / helderpicarelli@ig.com.br

Conflict of interest: There is no conflict of interest to declare.

Received 21 December 2012; Received in final form 08 June 2012; Accepted 15 June 2012

5. Chalouhi N, Tjoumakaris S, Gonzalez LF, et al. Coiling of large and giant aneurysms: complications and long-term results of 334 cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(3):546-552.

10.1227/NEU.0000000000000566

In Reply: Stenting vs Balloon Remodeling of Intracranial Aneurysms

We appreciate the insightful comments by the seasoned group at Thomas Jefferson. They are clearly among the thought leaders when it comes to endovascular repair of cerebral aneurysms, and they have published extensively on the subject.

They raise an interesting point with regard to recurrence rates. Prevailing wisdom has it that endoluminal stents provide some measure of flow diversion and endoluminal reconstruction, thus reducing recurrence rates. In our series, we found that we used stents for more complex aneurysms with wider necks and less favorable morphology. Perhaps this contributed to our findings of similar retreatment rates, because the beneficial effects of scaffold-type stents were balanced out by the less favorable aneurysm morphology, which precluded effective packing.

Ultimately, the focus of our article was to dispel the myth that balloon remodeling and stenting are freely interchangeable methods in wide-necked aneurysms. Although they are certainly overlapping techniques, aneurysms reserved for stent coiling are quantitatively more complex.

Disclosure

The authors have no personal, financial, or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

Eric C. Peterson, MD*

Louis J. Kim, MD‡

*Department of Neurological Surgery
University of Miami Miller School of Medicine
Miami, Florida

‡Department of Neurological Surgery
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

10.1227/NEU.0000000000000568

Using Contrast-Enhanced Ultrasound for Brain Tumor Surgery

To the Editor:

Recently, Prada et al¹ reported an article assessing the use of intraoperative contrast-enhanced ultrasound (iCEUS) for brain

tumor resection and demonstrated that this technique can improve the definition of brain tumor borders.

Intraoperative noncontrast ultrasound (IOUS) is a useful tool that can track brain tumors during a surgical approach.^{1,2} Various authors have reported that brain metastasis is easily observed by IOUS with clear tumor border delimitation.³ Authors have asserted that brain metastases are tumors with good delimitation when disclosed by B-mode ultrasound; Prada et al confirmed these findings.^{1,4}

In our series of cerebral metastases resection guided by IOUS (40 lesions in 33 patients), 22.5% (n = 9) of lesions lacked well-defined borders (3 breast, 3 melanoma, 2 lung, 1 bladder tumor metastasis) (Figure 1). Before surgical resection, only 1 patient underwent radiosurgery, which decreases tumor border definition.² Two of the 9 lesions (22.2%) exhibited residual tumors in the surgical bed after "total" macroscopic resection. In 1 patient, the alleged area containing residual tumor was tracked by IOUS after tumor resection and confirmed by postoperative gadolinium magnetic resonance (Figure 2). In another patient, IOUS could not detect the residual tumor disclosed by postoperative gadolinium magnetic resonance. In the 2 cases, the IOUS B-mode image alone did not define tumor borders before resection or precisely detect residual tumors after macroscopic tumor resection (data not yet published).

Hammoud et al⁴ demonstrated total resection in all cerebral metastases with clearly demarcated border on US. Of tumors with moderate border delimitation, 40% exhibited local recurrence in this series, possibly associated with residual tumors after resection. Prada et al¹ reported that the improvement in cerebral tumor border resolution was achieved after iCEUS use in ill-defined borders tumors as well as metastases lesions. iCEUS can differentiate between brain parenchyma edema and tumor. Thus, iCEUS may maximize tumor resection by avoiding healthy brain tissue damage. Total macroscopic resection of cerebral metastasis is associated with a decrease in tumor local recurrence and may improve patient quality of life, which is the main goal in brain metastases surgery.⁵ We believe that iCEUS could potentially enhance border definition in our

FIGURE 1. A, intraoperative brain ultrasound image of metastasis from a breast tumor showing defined border. B, ultrasound ill-defined border brain metastasis from a lung tumor.

8.3 ANEXO C - Trabalhos apresentados em congressos nacionais

Ribas ESC, da Róz LM, **de Lima Oliveira M**, Santos AM, Bor-Seng-Shu E, Teixeira MJ, Picarelli H. Avaliação do Ultrassom nas cirurgias para ressecção de metástases cerebrais – Apresentação como pôster no XXVIII congresso Brasileiro de Neurocirurgia, setembro de 2010, Salvador, BA.

Picarelli H, **de Lima Oliveira M**, Bor-Seng-Shu E, Ribas ESC, Santos AM, Teixeira MJ. Avaliação do uso do ultra-som intra opertório nas cirurgias para ressecção de metástases cerebrais, XXIX congresso brasileiro de neurocirurgia, setembro, 2012, Rio de Janeiro, RJ.

Lima SPB, Picarelli H, **de Lima Oliveira M**, Bor-Seng-Shu E, Ribas ESC, Santos AM, Teixeira MJ. Uso de ultrassonografia intraoperatória para metástases cerebrais presumidas: estudo de uma série de casos. XV Congresso da Academia Brasileira de Neurocirurgia, julho, 2013, Belém, PA.

Lima SPB, **de Lima Oliveira M**, Picarelli H, Menezes M, Ribas ESC, Teixeira MJ. Collor Flow Ultrasound as a Useful Adjunct to Indentify Brain Vessels During Metastases Resection. Apresentado como apresentação oral no XXX congresso brasileiro de neurocirurgia. Curitiba, outubro 2014, PR.

Brasil S, **de Lima Oliveira M**, Bor-Seng-Shu E. Avoiding vascular damage during mestatais resection with color flow ultrasound. Tema Livre oral no XVI Congresso Brasileiro da Academia Brasileira de Neurocirurgia, junho de 2015, Atibaia, SP.

8.4 ANEXO D - Trabalhos apresentados em congressos internacionais

Picarelli H, **de Lima Oliveira M**, Bor-Seng-Shu E, Lima SPB Lima, Nogueira RC, Ribas ES, Santos AM, Teixeira MJ. Intraoperative Ultrasound in Brain Metastases: a case series study. Meeting of European Society of Neurosonology and cerebral Hemodynamics; III Meeting of Cerebral Autorregulation Network (Carnet), maio, 2013, Porto, Portugal.

de Lima Oliveira M, Picarelli H, Barbosa AB, Lima SB, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. Substantia Nigra Intraoperative Ultrasound to Control Resection of Brain Metastasis. Apresentação oral no XVI World Neurosonology Meeting, outubro, 2013, Sofia, Bulgária.

Paschoal FM, **de Lima Oliveira M**, Picarelli H, Azevedo MK, Lima SB, Bastos MF, Ribas ESC, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. Using color flow image to identify brain vessels during metastasis aprouch. Apresentação como poster no 19° meeting of European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, maio, 2014, Rome, Italy.

Picarelli H, Barbosa AB, Lima SPB, Bor-Seng-Shu E, **de Lima Oliveira M**, Teixeira MJ. Intraoperative ultrasonography in brain metastasis surgery: a comparative study. Annual Scientific Meeting of AANS, maio 2015, Washington, EUA.

de Lima Oliveira M, Picarelli H, Barbosa AB, Lima SPB, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. Intraoperative ultrasonography in brain metastasis during metastases surgeries. I Quadrienal meeting of Emirates Society Neurological Surgeons, Walter Dandy Neurosurgical Society, novembro 2015, Dubai, UAE.

8.5 ANEXO E - Escalas de karnofsky, RPA, GPA E SIR

TABLE 1. Karnofsky Performance Status Scale

100	Normal, no complaints, no evidence of disease
90	Able to carry on normal activity, minor signs or symptoms of disease
80	Normal activity with effort, some signs or symptoms of disease
70	Cares for self. Unable to carry on normal activity or to do active work
60	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his needs
50	Requires considerable assistance and frequent medical care
40	Disabled, requires special care and assistance
30	Severely disabled, hospitalization is indicated although death not imminent
20	Hospitalization necessary, very sick, active supportive treatment necessary
10	Moribund, fatal processes progressing rapidly
0	Dead

Recursive Partitioning Analysis (RPA) Classes for Persons with Brain Metastases

	<u>Class 1</u>	<u>Class 2</u>	<u>Class 3</u>
Karnofsky performance score	≥ 70	≥ 70	< 70
Primary (systemic) tumor status	controlled	uncontrolled	uncontrolled
Age in years	≤ 65	> 65	> 65
Extracranial metastases	none	present	present

Graded Prognostic Assessment (GPA) for Persons with Brain Metastases

	<u>Score 0.0</u>	<u>Score 0.5</u>	<u>Score 1.0</u>
Age in years	> 60	50 to 59	< 50
Karnofsky performance score	< 70	70 to 80	90 to 100
Number of brain metastases	> 3	2 or 3	1
Extracranial metastases	present	--	none

Prognostic variables marks to compose SIR

	0	1	2
Age (years)	≥60	51–59	≤50
Karnofsky performance status	≤50	60–70	>70
Systemic disease status	PD	PR–SD	CR–NED
Largest lesion volume (cm³)	>13	5–13	<5
Number lesions	≥3	2	1

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

Adenot M, Merida P, Lahana R. Applications of a blood-brain barrier technology platform to predict CNS penetration of various chemotherapeutic agents. 2. Cationic peptide vectors for brain delivery. *Chemotherapy*. 2007;53:73-6.

Auslands K, Apškalne D, Bicāns K, Ozols R, Ozoliņš H. Postoperative Survival in Patients With Multiple Brain Metastases. *Medicina (Kaunas)*. 2012;48(6):281-5.

Barone DG, Lawrie TA, Hart MG. *Image guided surgery for the resection of brain tumours* (review). Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, Twijnstra A, Dirx MJ, Debougnoux-Huppertz RM, Lambin P, Kubat B. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:187-94.

Bertsen EM, Gulati S, Solheim O, Kvistad KA, Torp SH, Selbekk T, Usgaard G, Haberg AK. Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Tractography Incorporated Into an Intraoperative 3-Dimensional Ultrasound-Based Neuronavigation System: Impact on Therapeutic Strategies, Extent of Resection, and Clinical Outcome. *Neurosurgery*. 2010;67:251-64.

Bisdas S, Roder C, Enemman U, Tatagiba MS. Intraoperative MR in Neurosurgery. *Clin Neuroradiol*. 2015 Oct;25(Suppl 2):237-44.

Bozzao A, Romano A, Angelini A, D'Andrea G, Calabria LF, Coppola V, Mastronardi L, Fantozzi LM, Ferrante L. Identification of the pyramidal tract by neuronavigation based on intraoperative magnetic resonance tractography: correlation with subcortical stimulation. *Eur Radiol*. 2010;20(10):2475-81.

Caffo M, Barresi V, Caruso G, Cutugno M, La Fata G, Venza M, Alafaci C, Tomasello F. Innovative therapeutic strategies in the treatment of brain metastases. *Int J Mol Sci*. 14, 2135-2174, 2013.

Chang EF, Clark A, Smith JS, Polley MY, Chang MS, Barbaro MN, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. *J Neurosurg*. 2011 Mar;114(3):566-73.

Coburger J, König R, Seitz K, Bätzner U, Wirtz CR, Hlavac M. Determining the utility of intraoperative magnetic resonance imaging for transsphenoidal surgery: a retrospective study. *J Neurosurg*. 2014;120(2):346–56.

de Lima Oliveira M, Picarelli H, Menezes MR, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. Using contrast-enhanced ultrasound for brain tumor surgery. *Neurosurgery*. 2015 Jan;76(1):E104-5.

de Oliveira JG, Beck J, Seifert V, Teixeira MJ, Raabe A. Assessment of flow in perforating arteries during intracranial aneurysm surgery using intraoperative Near Infra-red Indocyanine green videoangiography. *Neurosurgery*. 2008 Jun;62(6 Suppl 3):1300-10.

Di Lorenzo N, Esposito V, Lunardi P, Delfini R, Fortuna A, Cantore G. A comparison of computerized tomography-guided stereotactic and ultrasound-guided techniques for brain biopsy. *J Neurosurg*. 1991;75:763-5.

Duffau H, Mandonnet E. The “onco functional balance” for diffuse low grade glioma: integrating the extent of resection with quality of life. *Acta Neuroch (Wien)* 2013; 155(6):951-7.

Dussik KT, Dussik F, Wyt L. Auf dem wege zur hyperphonographie des gehirnes. *Wien Med Wochenschr*. 1947;97:425-9.

Edorgan N, Tucer B, Mavilli E, Menku A, Kurtsoy A. Ultrasound guidance in intracranial tumor resection: correlation with postoperative magnetic resonance findings. *Acta Radiologica*. 2005; 46 (7):743-9.

Feigl GC, Ritz R, Moraes M, Klein J, Ramina K, Gharabaghi A, Krischek B, Danz S, Bornemann A, Liebsch M, Tatagiba MS. Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5 aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. *J Neurosurg*. 2010;113:352-7.

Filippini G, Falcone C, Boiardi A, Broggi G, Bruzzzone MG, Caldiroli D, et al: Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neurooncol*. 2008;10:79-87.

Firshing R, Klug N, Borner U, Sanker P. Lesions of the sensorimotor region: somatosensory evoked potentials and ultrasound guided surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 1992;118:87-90.

Gulati S, Berntsen EM, Solheim O, Kvistad KA, Haberg A, Selbekk T, Torp SH, Unsgaard G. Surgical resection of high-grade gliomas in eloquent regions guided by blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging, diffusion tensor tractography, and intraoperative navigated 3D ultrasound. *Minim Invasive Neurosurg*. 2009; 52(1):17-24.

Haglund MM, Berger MS, Shamseldin M, Lettich E, Ojemann GA. Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. *Neurosurgery*. 1994;34:567-76.

Hammoud MA, Ligon BL, Elsouki A, Shi WM, Shomer DF, Sawaya R. Use of intraoperative ultrasound for localizing tumors and determining of extent of resection: a comparative study with magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 1996;84:747-51.

Kim SS, McCutcheon IE, Suki D, Weinberg JS, Sawaya R, Lang FF, et al. Awake craniotomy for brain tumors near eloquent cortex: Correlation of intraoperative cortical mapping with neurological outcomes in 309 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2009;64:836-45.

Landy HJ, Egnor M. Intraoperative ultrasonography and cortical mapping for removal of deep cerebral tumors. *South Med J*. 1991;84(11):1323-6.

LeRoux PD, Berguer MS, Ojemann GA, Wang K, Mack LA. Correlation of intraoperative ultrasound tumor volumes and margins with preoperative computerized tomography scans. *J Neurosurg*. 1989;71:691-8.

Liang D, Schulder M. The role of intraoperative magnetic resonance imaging in glioma surgery. *Surg Neurol Int*. 2012;3(4):320-7.

Maarouf A, Hamound B, Lee Ligon B, ElSouki R, Shi WM, Shomer DF, Sawaya R. Use of intraoperative ultrasound for localizing tumors and determining the extent of resection: a comparative study with magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 1996;87:737-41.

Mair R, Held J, Poeata I, Ivanov M. A practical grading system of ultrasonographic visibility for intracerebral lesions. *Acta Neurochir*. 2013;155:2293-8.

Maldaum MVC, Khawja SN, Levine N, Rao G, Lang FF, Weinberg JS, Tummala S, Cowles CE, Ferson D, Nguyen AT, Sawaya R, Suki D, Prabhu SS. Awake craniotomy for gliomas in a high-field intraoperative magnetic resonance imaging suite: analysis of 42 cases. *J Neurosurg*. 2014;121:810-7.

Mauer M, Stupp R, Taphoorn MJB, Coens C, Osoba D, Marosi C, Wong R, de Witte O, Cairncross JG, Efficace F, Mirimanoff RO, Forsyth P, van den Bent M, Welle MJ, Bottomley A. The prognostic value of health-related quality-of-life data in predicting survival in glioblastoma cancer patients: results from an international randomised phase III EORTC Brain Tumour and Radiation Oncology Groups, and NCIC Clinical Trials Group study. *Br J Cancer*. 2007;97:302-7.

Mintz A, Perry J, Spithoff K, Chambers A, Laperriere N. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr Oncol*. 2013;14:131-43.

Modha A, Shepard RS, Guttin PH. Surgery of brain metastases – is there still a place for it? *J Neuro-Oncology*. 2005;75:21-9.

Moiyadi A, Shetty P. Navigable intraoperative ultrasound and fluorescence-guided resections are complementary in resection control of malignant gliomas: one size does not fit all. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2014;75(6):434-41.

Nikas DC, Hartov A, Lunn K, Rick K, Paulsen K, Roberts DW. Coregistered intraoperative ultrasonography in resection of malignant glioma. *Neurosurg Focus*. 2003 Feb 15;14(2):e6.

Paiva WS, Fonoff E, Macolin MA, Cabrera HN, Teixeira MJ. Cortical mapping with navigated transcranial magnetic stimulation in low-grade glioma surgery. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:197-201.

Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322(8):494-500.

Peresedov VV. Strategy, technology, and techniques of surgical treatment of supratentorial intracerebral hematomas. *Comput Aided Surg*. 1999;4(1):51-63.

Picarelli H, de Lima Oliveira M, Bor-Seng-Shu E, Ribas ES, Santo AM, Teixeira MJ. Intraoperative ultrasonography for presumed brain metastases: a case series study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(10):793-8.

Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, Stummer W. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro-Oncology*. 2008;10(6):1025-34.

Prada F, Perin A, Martegani A, Aiani L, Solbiati L, Lamperti M, Casali C, Legnani F, Mattei L, Saladino A, Saini M, DiMeco F. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound for brain tumor surgery. *Neurosurgery* 2014;74(5):542-52.

Prada F, Del Bene M, Mattei L, Lodigiani L, DeBene S, Kolev V, Vetrano I, Solbiati L, Sakas G, Dimeco F. Preoperative magnetic resonance and intraoperative ultrasound fusion imaging for real-time neuronavigation in brain tumor surgery. *Ultraschall Med*. 2015;36(2):174-86.

Quencer RM, Montalvo BM. Intraoperative cranial sonography. *Neuroradiology*. 1986;28(5-6):528-50.

Quinten C, Martinelli F, Coens C, Sprangers MA, Ringash J, Gotay C, Bjordal K, Greimel E, Reeve BB, Maringwa J, Ediebah DE, Zikos E, King MT, Osoba D, Taphoorn MJ, Flechtner H, Schmucker-Von Koch J, Weis J, Bottomley A; Patient Reported Outcomes and Behavioral Evidence (PROBE) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Clinical Groups. A global analysis of multitrial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. *Cancer*. 2014 Jan 15;120(2):302-11.

Rades D, Gerdan L, Segedin D, Nagy V, Khoa MT, Trang NT, Shild SE. Brain metastases: prognostic value of the number of involved extracranial organs. *Strahlenther und Onkol*. 2013;189(12):996-1000.

Ram Z, Shawker TH, Bradford MH, Doppman JL, Oldfield EH. Intraoperative ultrasound-directed resection of pituitary tumors. *J Neurosurg*. 1995; 83(2):225-30.

Ranasinghe MG, Sheehan MJ. Surgical management of brain metastasis. *Neurosurgical Focus*. 2007;22(3):E2.

Regelsberger J, Lohmann F, Helmke K, Westphal M. Ultrasound-guided surgery of deep seated brain lesions. *Eur J Ultrasound*. 2000;12(2):115-21.

Renner C, Lindner D, Shneider JP, Meixensguerber J. Evolution of intraoperative ultrasound imaging in brain tumor resection: a prospective study. *Neurol Res*. 2005 Jun;27(4):351-7.

Roder C, Bisdas S, Ebner FH, Honegger J, Naegele T, Ernemann U, Tatagiba M. Maximizing the extent of resection and survival conventional and 5-ALA-assisted surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(3):297-304.

Rygh OM, Selbekk T, Torp SH, Lydersen S, Hernes AN, Unsgaard G. Comparison of navigated 3D ultrasound findings with histopathology in subsequent phases of glioblastoma resection. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008 Oct;150(10):1033-41; discussion 1042.

Sanai N, Berger MS. Operative techniques for gliomas and the value of extent of resection. *Neurotherapeutics*. 2009;6(3):478-86.

Sato T, Suzuki K, Sakuma J, Takatsu N, Kojima Y, Sugano T, Saito K. Development of a new high-resolution intraoperative imaging system (dual-image videoangiography, DIVA) to simultaneously visualize light and near-infrared fluorescence images of indocyanine green angiography. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(8):1295-301

Schiffbauer H, Ferrari P, Rowley HA, Berger MS, Roberts TP. Functional activity within brain tumors: a magnetic source imaging study. *Neurosurgery*. 2001;49(6):1313-21.

Schucht P, Seidel K, Beck J, Murek M, Jilch A, Wiest R, Fung C, Raabe A. Intraoperative monopolar mapping during 5-ALA-guided resections of glioblastomas adjacent to motor eloquent areas: evaluation of resection rates and neurological outcome. *Neurosurg Focus*. 2014;37(6):E16.

Serletis D, Bernstein M. Prospective study of awake craniotomy used routinely and nonselectively for supratentorial tumors. *J Neurosurg*. 2007;107(1):1-6.

Shackert G, Lindner C, Petschek S, Leimert M, Kirsh M. Retrospective study of 127 surgically treated patients with multiple brain metastases: indication, prognostic factors, and outcome. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(3):379-87.

Shen SC, Tsuei YS, Chen WH, Shen CC. Hybrid surgery for dural arteriovenous fistula in the neurosurgical hybrid operating suite. *J Neurointerv Surg*. 2015 Feb;7(2):e6

Solheim O, Selbeckk T, Lindseth F, Unsgaard G. Navigated resection of giant intracranial meningiomas based on intraoperative 3D ultrasound. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151(9):1143-51.

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, ALA Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):392-401.

Sylvester PT, Evans JA, Zipfel GJ, Chole RA, Uppaluri R, Haughey BH, Getz AE, Silverstein J, Rich KM, Kim AH, Dacey RG, Chicoine MR. Combined high-field intraoperative magnetic resonance imaging and endoscopy increase extent of resection and progression-free survival for pituitary adenomas. *Pituitary*. 2015;18(1):72-85.

Tronnier VM, Bonsanto MM, Staubert A, Knauth M, Kunze S, Wirtz CR. Comparison of intraoperative MR imaging and 3D-navigated ultrasonography in the detection and resection control of lesions. *Neurosurg Focus*. 2001;10(2):Article 3.

Unsgaard G, Gronningsaeter A, Ommedal S, Hernes TAN. Brain operations guided by real-time two-dimensional ultrasound: new possibilities as a result of improved image quality. *Neurosurgery*. 2002;51(2):402-12.

Unsgaard G, Rygh OM, Selbeck T, Muller TB, Kolstad F, Lindseth F, Hernes TAN. Intraoperative 3D ultrasound in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006;148(3):235-53.

Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33:583–90, 1993.

Velthoven V, Auer LM. Practical Application of Intraoperative Ultrasound. *Acta Neurochir (Wien)* 1990; 105:5–13.

Villa S, Weber DC, Moretones C, Manes A, Combescure C, Jové J, Puyalto P, Cuadras P, Bruna J, Verguer E, Balana C, Graus F. Validation of the new graded prognostic assessment scale for brain metastases: a multicenter prospective study. *Radiation Oncology*, DOI:10.1186/1748-717X-6-23, 2011.

Yi-da W, Yi W, Ying M, Young W, Chi-Shing Z. Intraoperative ultrasound assistance in the resection of small, deep-seated, or ill-defined intracerebral lesions. *Chin Med J* 2011; 124 (20): 3302–3308.

Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH, Yang HS, Lee JS, Zo JI, Lee SH. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg* 2009; 110(4):730–6.

Wang Yi, Wang Y, Wang Yida, M.D., Taniguchi N, Chen XC. Intraoperative real-time contrast-enhanced ultrasound angiography: a new adjunct in the surgical treatment of arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2007; 107:959–964.

Widhalm G. Intraoperative visualization of brain tumors with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence. *Clinical Neuropathology* 2007; 33:260–278.

Willems PWA, Taphoorn MJB, Burguer H, Van der Sprenkel JWB, Tulekeem CAF. Effectiveness of neuronavigation in resecting solitary intracerebral contrast-enhancing tumors: a randomized controlled trial. *J Neurosurg* 104:360–368, 2006.

Wolfson R, Soni N, Shah AH, Hosein K, Sastry A, Bregy A, Komotar RJ. The role of awake craniotomy in reducing intraoperative visual field deficits during tumor surgery. *Asian Journal of Neurosurgery* 2015; IP: 189.102.233.106.

Woydt M, Krone A, Becker G, Schmidt K, Roggendorf W, Roosen K. Correlation of Intra-Operative Ultrasound with Histopathologic Findings After Tumour Resection in Supratentorial Gliomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 38:1391–1398.

Woydt M, Perez J, Meixensberguer J, Krone A, Soerensen N, Roosen K. Intra-Operative Colour-Duplex-Sonography in the Surgical Management of Cerebral AV-Malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140: 689–698.

Woydt M, Horowisk A, Krone A, Soerensen N, Roosen K. Localization and Characterization of Intracerebral Cavernous Angiomas by Intra-Operative High-Resolution Colour-Duplex-Sonography. *Acta Neurochir* 1999; 141:145-52.