



**Universidade de Brasília**  
**Faculdade de Ciências da Saúde**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

**EFICÁCIA DA CRANIOTOMIA COM PACIENTE PLENAMENTE ACORDADO  
PARA RESSECÇÃO DE TUMORES SUPRATENTORIAIS PRIMÁRIOS  
EM ÁREA ELOQUENTE**

**LUIZ CLÁUDIO MODESTO PEREIRA**

**Brasília**  
**2008**

**LUIZ CLÁUDIO MODESTO PEREIRA**

**EFICÁCIA DA CRANIOTOMIA COM PACIENTE PLENAMENTE ACORDADO  
PARA RESSECÇÃO DE TUMORES SUPRATENTORIAIS PRIMÁRIOS  
EM ÁREA ELOQUENTE**

**Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde da Universidade de  
Brasília como requisito parcial para a obtenção  
do título de Doutor em Ciências da Saúde.**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta**

**Brasília**

**2008**

*Todo pensador que quiser tornar-se orador, todo homem de espírito e de coração que quiser fazer-se eloqüente e ser eloqüente, comover as massas dominar as assembléias, agitar os impérios, com a sua palavra, bastará que passe da região das idéias para o domínio dos lugares comuns.*

**Victor Hugo (1802 – 1914)**

À minha família: aos meus filhos Luiza Machado Modesto, Thiago Henrique de Moraes Modesto e Felipe de Moraes Modesto e, em especial, a Eliane Machado de Melo, minha esposa, por ser imensamente compreensiva e dedicada.

Dedico, com respeito e agradecimento especial, a meus amigos e colaboradores Karina Maria Alécio, Joines Flor de Oliveira, Ricardo Sugai e Gisele Leite L'Abatte, sem os quais este estudo teria sido impossível.

## AGRADECIMENTOS

Aos Professores Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta e Paulo Andrade de Mello, por terem me instruído desde a formação médica e científica básica na Universidade de Brasília (UnB) e Residência Médica em Neurocirurgia no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), no qual acompanharam-me na longa jornada de especialização e aprendizado científico; por terem sido exemplo de conduta e empenho como médicos e profissionais bem como cientistas e como amigos; por terem aberto portas para minha formação complementar em neurocirurgia funcional para este aprimoramento acadêmico, e ainda, em especial, por terem norteados a complexa organização desta pesquisa, objetivando as prioridades na grande amplitude de dados colhidos, demonstrando paciência e sabedoria.

À grande amiga e excepcional neurologista e neurofisiologista Karina Maria Alcécio de Oliveira, primeira pessoa a acreditar na possibilidade de formação de equipe multidisciplinar de atuação em neurocirurgia, por sua visão futurista, sempre empenhada, de extrema devoção e empenho, bem como por sua grande capacidade semiótica, sem os quais os resultados obtidos teriam sido inferiores. Por sua constante busca de aprimoramento científico e mobilização para aquisição de equipamentos, que nos permitiu alcançar nível internacional de monitorização.

Aos amigos e colaboradores Ricardo Sugai e Gisele Leite L'Abbate, pela dedicação e destemor em acreditar na capacidade de aprimorar resultados cirúrgicos por meio de avanço dos conhecimentos em técnicas anestésicas. Por propiciarem diálogo contínuo com toda equipe, a cada procedimento, permitindo troca dinâmica de informações vitais e fundamentais aos bons resultados obtidos.

À amiga e conselheira Joines Aparecida Flor de Oliveira Ferreira, pelo apoio incondicional, pela disponibilidade demonstrada e pela elucidante atuação neuropsicológica, essencial à realização do trabalho. Pelo humanismo fundamental e primordial tantas vezes esquecido no tratamento de pacientes oncológicos e neurológicos.

Aos amigos e colegas Kunio Suzuki e Benício Oton de Lima, pela orientação e colaboração na formação da equipe multidisciplinar de craniotomia com paciente acordado, bem como na assistência teórica e prática prestada nos momentos mais difíceis desta jornada e, em especial, como chefes da unidade de Neurocirurgia do HBDF, pela viabilização de horário e equipe cirúrgicas, o que permitiu o alcance de número suficiente de casos.

À minha secretária Karina Belmonte e ao meu filho Felipe de Moraes Modesto, pelo suporte logístico e arte gráfica, sem o qual não poderia ter realizado este trabalho.

À minha companheira, esposa e colaboradora Eliane Machado de Melo, que assistiu e opinou na interpretação dos distúrbios de linguagem tanto em cirurgia como na revisão retrospectiva dos vídeos; através de sua imensa paciência e inesgotável dedicação como esposa, possibilitou minha total atenção a este estudo, mesmo às custas do seu desgaste; por sua compreensão e apoio incondicional, permitiu-me ambiente propício a avaliar cautelosamente os dados obtidos e extrair deles as corretas considerações; e ainda, por seu amor suportivo, sem o qual este estudo não teria sentido.

Aos pacientes e familiares, que depositaram confiança e esperança, não somente na técnica adotada e estudo desenvolvido, mas na progressão do conhecimento aplicável ao bem estar de todos que venham a padecer de condição semelhante. Por terem sido, sem exceção, batalhadores incansáveis, dando o exemplo de que somente com esforço obteremos melhorias futuras.

## APRESENTAÇÃO

Este estudo trata da análise da eficácia da técnica de intervenção neurocirúrgica do tipo craniotomia com paciente plenamente acordado, ou seja, cirurgia com abertura craniana com paciente sem dor, mas consciente, para a ressecção mais segura de Tumores Cerebrais Primários (TCP), localizados em áreas de alta funcionalidade, Áreas Eloqüentes (AE), nos hemisférios cerebrais.

O trabalho está organizado em capítulos, sendo que no capítulo 1 são apresentadas considerações gerais acerca dos temas principais: tumores cerebrais, áreas eloqüentes (AE), métodos de localização e a técnica de craniotomia com paciente acordado. Ainda neste capítulo, constam breves acenos sobre resultados das grandes séries cirúrgicas para ressecção de tumores cerebrais primários. As referências bibliográficas deste capítulo acham-se indicadas na última sessão.

Os capítulos 2 e 3 versam sobre os objetivos e a justificativa do presente estudo, respectivamente. No capítulo 4 encontram-se detalhadas as técnicas utilizadas da preparação do paciente ao procedimento cirúrgico, os métodos de coleta de material e forma de análise dos dados.

O capítulo 5 corresponde ao artigo *Craniotomia com paciente plenamente acordado para lesões em córtex eloqüente: análise de série cirúrgica prospectiva de 79 tumores supratentoriais primários, com longo seguimento*, enviado para publicação em revista da área de neurocirurgia: periódico *Acta Neurochirurgica*.

O capítulo 6 trata do artigo *Eficácia da craniotomia com paciente plenamente acordado para ressecção de tumores supratentoriais primários: análise por localizações cerebrais funcionais*, enviado para publicação em revista da área de neurocirurgia: periódico *Acta Neurochirurgica*.

O capítulo 7 corresponde do artigo *Evolução de distúrbios neurológicos após craniotomia com paciente plenamente acordado para ressecção de tumores supratentoriais primários em área eloqüente*, enviado para publicação em revista da área de neurocirurgia, no periódico *Arquivos Brasileiros de Neuropsiquiatria*.

Em todos os artigos supracitados, são mencionados materiais e métodos utilizados nas pesquisas, resultados obtidos, discussão, conclusões e referências.

No capítulo 8, são apresentados dados evolutivos específicos, relacionados às curvas de sobrevida e à análise na qualidade de vida dos pacientes.

No capítulo 9, no qual encontram-se as conclusões e considerações finais deste estudo, são apresentadas hipóteses explicativas para os resultados encontrados.

Os anexos encontrados neste estudo, além de figuras, tabelas, escalas e fotos cirúrgicas inerentes, constam ainda dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido aplicado aos participantes do estudo e da aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF).



## RESUMO

**Introdução:** Os Tumores Cerebrais Primários (TCP) causam importante impacto social econômico e psicológico. O tratamento ideal dos TCP permanece controverso. Os objetivos principais da ressecção cirúrgica de TCP são o da máxima redução do volume de células tumorais e o alívio dos sintomas neurológicos, alcançados por descompressão. Neste aspecto, tumores localizados em áreas eloqüentes oferecem grande desafio, maior risco e possivelmente menor possibilidade de ressecção. Técnicas modernas de imagem e neurofisiologia permitem informes importantes e alguma segurança, mas para o tratamento ideal de TCP em Áreas Eloqüentes (AE), é imprescindível a monitorização contínua das funções neurológicas concomitantemente com o ato operatório. A craniotomia com paciente plenamente acordado (CA) permite abordagem de cada área cerebral eloqüente, sob monitorização clínica direta em tempo real, minimizando déficits neurológicos.

**Objetivos:** Os objetivos do presente estudo foram: 1) confirmar se a CA é procedimento seguro se realizado em nossas condições; 2) determinar a eficácia global da CA para ressecção de tumores cerebrais primários em localização próxima à AE; 3) determinar a eficácia específica da CA para ressecção de TCP em cada localização funcional eloqüente; 4) avaliar se avanços técnicos em neurofisiologia, anestesiologia e abordagem multidisciplinar repercutiram em benefícios de ressecção cirúrgica e resultados clínicos; 5) avaliar se fatores prognósticos reconhecidos tiveram o impacto prognóstico esperado; 6) avaliar as curvas de sobrevida dos pacientes, comparando os resultados com dados de literatura.

**Métodos:** Entre março de 1998 e fevereiro de 2008, realizou-se a coleta retrospectiva e prospectiva de dados de todos os pacientes consecutivamente operados de TCP situado em AE, por um mesmo neurocirurgião, pela técnica de CA, no serviço de neurocirurgia do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF). Os dados dos prontuários hospitalares e ambulatoriais bem como os dos arquivos pessoais do autor foram revisados para todos os casos, sendo as informações digitais de exames radiológicos e clínicos disponibilizadas. Em agosto de 2004 foi instituída equipe multidisciplinar de tratamento e seguimento. Após agosto de 2004, os pacientes previamente operados foram submetidos à avaliação neurológica clínica bem como a filmagem breve do estado neurológico anual. Pacientes operados após 2004 foram submetidos à avaliação neurológica clínica seriada e filmagem breve do estado neurológico, em intervalos regulares máximos de 120 dias. Para estes pacientes, a primeira avaliação foi realizada antes do procedimento cirúrgico, quando do referenciamento. Várias avaliações e filmagens se deram no dia da cirurgia. Após 30, 60, 90 e 120 dias do procedimento, foram repetidos os exames clínicos detalhados e filmagem.

**Resultados:** Foram operados 79 pacientes, dos quais 33 pacientes foram operados antes da formação plena da equipe multidisciplinar, em agosto de 2004, e, 46 pacientes, após a referida data. Antecedente de craniotomia para ressecção de tumor cerebral ocorreu em 49 pacientes, enquanto para a quantidade restante, o procedimento era desconhecido. As localizações das lesões foram frontal anterior esquerda (FAE) (2 casos), pré-motora e motora frontal (PM-M) (15 casos), frontal opercular esquerda (FOE) (13 casos), fronto-parietal (FP) (11 casos), parietal esquerda (PE) (10 casos), temporo-occipital (TO) (12 casos) e insular (In) (16 casos). Foram observadas diferenças significativas na apresentação clínica para diferentes localizações, períodos e antecedentes. O volume médio dos tumores foi de  $51,2 \pm 48,7 \text{ cm}^3$ , sendo significativamente maior para localização insular esquerda ( $103,8 \pm 63,9 \text{ cm}^3$ ). O grau de redução tumoral médio alcançado foi de  $90,0 \pm 12,7\%$ , globalmente similar para toda a série, exceto para localidades In e FOE ( $p < 0,01$ ). Frequência significativamente maior de melhora pós-operatória motora ( $p = 0,01$ ) e motora de fala ( $p = 0,01$ ) ocorreu na localidade

FOE, assim como melhora sensorial da fala ( $p = 0,05$ ) em PE e controle de epilepsia refratária em In ( $p = 0,03$ ). Piora motora precoce ocorreu em 35,4% dos pacientes, sensorial da fala em 13,9% e motora da fala em 20,2%, porém com recuperação precoce ainda no primeiro mês. Déficits persistentes, durando mais de 6 meses, foram observados em 8,8% dos pacientes para função motora, 3,7% para função sensorial de fala e 10,1% para função motora de fala. As complicações clínicas imediatas e tardias identificadas foram de 5 e 10%, e a mortalidade cirúrgica de 1,3%. A satisfação com o procedimento foi relatada por 89,9% dos pacientes, comparável entre grupos, períodos e localidades. Eventos isquêmicos ocorreram em 37,5% dos procedimentos na localização In ( $p < 0,001$ ), aparentemente correlacionado com a presença de compressão do Núcleo Caudato Anterior ( $p = 0,01$ ).

**Conclusões:** A CA é eficaz e segura para ressecção de TCP em AE, tanto como técnica principal de tratamento como em contexto multidisciplinar, associada ao maior grau de monitorização clínica e fisiológica. A CA apresenta, no entanto, diferentes efetividades de ressecção e riscos de piora neurológica transitória e permanente, de acordo com cada área funcional. A localidade com maior probabilidade de ressecção acima de 90% foi PE, e as de menor viabilidade para ressecção foram In e FOE.

**Palavras-chave:** Área cerebral eloqüente; Córtex motor; Cortex opercular; Córtex parietal; Córtex temporal; Craniotomia acordado; Estimulação cortical; Glioma; Ínsula; Mapeamento cerebral; Tumor cerebral primário.

## ABSTRACT

**Introduction:** Primary Brain Tumors (PBT) cause significant economic, social and psychological impact. The ideal treatment of PBT remains controversial. The main goals for surgical resection of TCP are the maximum reduction in tumor cell volume and the relief of neurological symptoms, achieved by decompression. In this matter, tumors in eloquent áreas offer a great challenge, a greater risk and possibly a lower chance of resection. Modern imaging and neurophysiology techniques allow important and reasonably reliable information, but continuous intraoperative monitoring of neurological functions remains essential for the ideal treatment of PBT at eloquent áreas (EA). Craniotomy with a fully awake patient (AC) allows the approach of each eloquent brain area, under real time direct clinical monitoring, minimizing neurological deficits.

**Objectives:** The study objectives were: 1) to confirm if CA is a safe procedure if performed under our conditions, 2) to determine the overall effectiveness of CA for the resection of primary brain tumors near or at AE, 3) to determine the specific effectiveness of CA for the resection of PBT in each eloquent functional location; 4) to evaluate whether technical advances in neurophysiology, anesthetics and multidisciplinary approach reflected in benefits of surgical resection and clinical results; 5) to evaluate whether recognized prognostic factors had the expected impact on prognosis; 6) to evaluate the survival curves, comparing the results with data from literature.

**Methods:** From March 1998 to February 2004, retrospective and prospective data of all patients consecutively operated of PBT located in EA were collected. These patients were operated the same neurosurgeon, using the technique of AC, and the surgeries occurred at the neurosurgery department of Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF). Data from patient, outpatient and hospital records and those of the author's personal files were reviewed for all cases, and digital information of clinical and radiological examinations were made available. A multidisciplinary team approach to the treatment and follow-up was organized in August 2004. After August 2004, the previously operated patients were submitted to clinical neurological evaluation as well as a brief video recording of the neurological evaluation, annually. Patients operated after 2004 were subjected to repeated clinical neurological assessments and brief video recording of the neurological exam, at regular intervals up to 120 days. For these patients, the first evaluation was performed before the surgery, just after referral. Several ratings and filming were performed on the day of surgery. Detailed clinical examination and video recording were repeated after 30, 60, 90 and 120 days after the procedure.

**Results:** We operated 79 patients, of which 33 were operated before the formation of a multidisciplinary team, and 46 patients after that date. Previous history of craniotomy for resection of brain tumor was reported by 49 patients, while for the remaining quantity, the procedure was unknown. The lesion locations were left anterior frontal (LAF) - (2 cases); pre-motor and motor Front (PM-M) - (15 cases); left frontal operculum (LFO) - (13 cases); Fronto-parietal (FP) - (11 cases); left parietal (LP) - (10 cases); temporo-occipital (TO) - (12 cases); and insular (In) - (16 cases). Significant differences in clinical presentation were observed for different locations, periods and previous history. The average tumor volume was  $51.2 \pm 48.7 \text{ cm}^3$ , significantly larger for the left insular location ( $103.8 \pm 63.9 \text{ cm}^3$ ). The mean tumor reduction achieved was  $90.0 \pm 12.7\%$ , broadly similar to the whole series, except for locations In and LFO ( $p < 0.01$ ). More significant improvement in postoperative motor ( $p = 0.01$ ) and motor speech ( $p = 0.01$ ) performance occurred in LFO location, improvement in

sensory speech ( $p = 0.05$ ) occurred in LP ( $p = 0.05$ ), and control of refractory seizures in In ( $p = 0.03$ ). Immediate motor deficit occurred in 35.4% of patients, sensory speech deficit in 13.9%, and motor speech deficit in 20.2%, although early recovery in the first month was noticed. Persistent deficit of motor function, lasting more than 6 months, was observed in 8.8% (eight point eight percent) of patients, of sensory speech function in 3.7% and of motor speech function in 10.1%. The immediate and late identifiable clinical complications occurred in 5 and 10%, while surgical mortality was 1.3%. Satisfaction with the procedure was reported by 89.9% of patients, comparable between groups, time periods and locations. Ischemic events occurred in 37.5% of the procedures in the location In ( $p < 0.001$ ), apparently correlated to anterior Caudate Nucleus compression ( $p = 0.01$ ).

**Conclusions:** The AC is effective and safe for resection of PBT in EA, both as a main treatment technique or in a multidisciplinary setting, with a higher degree of clinical and physiological monitoring. However, the AC presents various effectiveness of resection and different risks of transitory and permanent neurological worsening, according to each functional area. The location most likely to achieve a resection over 90% was LP, and the locations with least achievable resections were In and LFO.

**Key words:** Eloquent brain area; Motor cortex; Cortex opercular; Parietal cortex; Temporal cortex; Craniotomy agreed; Cortical stimulation; Glioma; Insula; Brain Mapping; Primary brain tumor.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AC</b>	Awake Craniotomy
<b>ACE</b>	- Área Cerebral Eloqüente
<b>ADSL</b>	- Activities of Daily Living Scale (Escala de Schwab & England)
<b>AE</b>	- Área eloqüente
<b>AVD</b>	- Atividade de Vida Diária
<b>CA</b>	- Craniotomia Acordado
<b>CPA</b>	- Craniotomia Plenamente Acordado
<b>CT</b>	- Tomografia Computadorizada
<b>DF</b>	- Distrito Federal
<b>DTI-MRI</b>	- Ressonância Magnética na sua Modalidade de Difusão Tensão
<b>DW-MRI</b>	- Ressonância Magnética na sua Modalidade de Difusão Pesada
<b>EA</b>	Eloquent Área
<b>EMT</b>	- Estimulação Magnética Transcraniana
<b>FAE</b>	- Frontal Anterior Esquerdo
<b>FOE</b>	- Fronto-Opercular Esquerdo
<b>FP</b>	- Fronto-Parietal
<b>GBM</b>	- Glioblastoma Multifforme
<b>HBDF</b>	- Hospital de Base do Distrito Federal
<b>HIC</b>	- Hipertensão Intracraniana
<b>In</b>	- Insula
<b>MEG</b>	- Magnetoencefalografia
<b>MHT</b>	- Medical High Tech – empresa do Arco Estereotático
<b>PBT</b>	Primary Brain Tumor
<b>PE</b>	- Parietal Esquerdo
<b>PESS</b>	- Potencial Evocado Sômato-Sensitivo
<b>PET</b>	- Tomografia de Emissão de Positrons
<b>PM-M</b>	- Pré-Motor e Motor
<b>PO</b>	- Parieto-Occiptal
<b>QV</b>	- Qualidade de Vida
<b>RMF</b>	- Ressonância Magnética Funcional
<b>SES-DF</b>	- Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal

<b>SNC</b>	- Sistema Nervoso Central
<b>SPECT</b>	- Tomografia de Emissão de Pósitron Único
<b>TCLE</b>	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TCP</b>	- Tumor Cerebral Primário
<b>UNC</b>	- Unidade de Neurocirurgia
<b>UTI</b>	- Unidade de Terapia Intensiva
<b>WHO</b>	- World Health Organization

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	<b>Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico idade. Distinção de grupos pela faixa etária de 30 anos.....</b>	<b>116</b>
<b>Figura 2 -</b>	<b>Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico 'Idade'. Distinção de grupos pela faixa etária de 40 anos.....</b>	<b>117</b>
<b>Figura 3 -</b>	<b>Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico 'Idade'. Distinção de grupos pela faixa etária de 50 anos.....</b>	<b>118</b>
<b>Figura 4 -</b>	<b>Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico 'Idade'. Distinção de grupos pela faixa etária de 60 anos.....</b>	<b>119</b>
<b>Figura 5 -</b>	<b>Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico 'Localização tumoral'. Distinção de grupos de localização predominantemente frontal.....</b>	<b>121</b>
<b>Figura 6 -</b>	<b>Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico 'Localização tumoral'. Distinção de grupos de localização parieto-temporal.....</b>	<b>122</b>
<b>Figura 7 -</b>	<b>Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico 'Volume tumoral'. Distinção de grupos pelo volume de 0,1 cm<sup>3</sup>.....</b>	<b>124</b>
<b>Figura 8 -</b>	<b>Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico 'Volume tumoral'. Distinção de grupos pelo volume de 5 cm<sup>3</sup>.....</b>	<b>125</b>

<b>Figura 9 -</b>	<b>Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Volume tumoral’. Distinção de grupos pelo volume de 20 cm<sup>3</sup> .....</b>	<b>126</b>
<b>Figura 10 -</b>	<b>Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Volume tumoral’. Distinção de grupos pelo volume de 65 cm<sup>3</sup> .....</b>	<b>127</b>
<b>Figura 11 -</b>	<b>Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Tipo histológico’. Distinção de grupos benigno e maligno.....</b>	<b>129</b>
<b>Figura 12 -</b>	<b>Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Tipo histológico’. Distinção de grupos entre diferentes tipos histológicos benignos.....</b>	<b>130</b>
<b>Figura 13 -</b>	<b>Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Tipo histológico’. Distinção de grupos entre diferentes tipos histológicos malignos.....</b>	<b>131</b>
<b>Figura 14 -</b>	<b>Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com os fatores prognósticos ‘Tipo histológico’ e ‘Localização tumoral’. Distinção de grupos do tipo histológico benigno por localização tumoral.....</b>	<b>133</b>
<b>Figura 15 -</b>	<b>Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com os fatores prognósticos ‘Tipo histológico’ e ‘Localização tumoral’. Distinção de grupos do tipo histológico maligno pelas localizações tumorais predominantemente frontais.....</b>	<b>134</b>



- Figura 16 - Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com os fatores prognósticos ‘Tipo histológico’ e ‘Localização tumoral’. Distinção de grupos do tipo histológico maligno pelas localizações tumorais predominantemente parieto-temporais..... 135**
- Figura 17 - Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Performance neurológica pós-operatória’, aferida pela escala Schwab e England (ADSL). Distinção de grupos pelos percentis 100% a 80%..... 137**
- Figura 18 - Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Volume tumoral residual’. Distinção de grupos pelo volume de 0,01 cm<sup>3</sup> ..... 139**
- Figura 19 - Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Volume tumoral residual’. Distinção de grupos pelo volume de 0,1 cm<sup>3</sup> ..... 140**
- Figura 20 - Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Volume tumoral residual’. Distinção de grupos pelo volume de 0,3 cm<sup>3</sup> ..... 141**
- Figura 21 - Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Volume tumoral residual’. Distinção de grupos pelo volume de 0,4 cm<sup>3</sup> ..... 142**

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>19</b>
<b>CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE OS GLIOMAS E SEU TRATAMENTO</b> .....	<b>19</b>
1.1 TUMORES CEREBRAIS PRIMÁRIOS – GLIOMAS SUPRATENTORIAIS.....	19
1.1.1 <i>Classificação e Prognóstico dos Gliomas</i> .....	20
1.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO DOS TUMORES PRIMÁRIOS DO SNC .....	22
1.2.1 <i>Considerações sobre o tratamento dos gliomas benignos e malignos</i> .....	24
1.3 ÁREAS CEREBRAIS ELOQUENTES (ACE) .....	25
1.4 MÉTODOS DE LOCALIZAÇÃO E MAPEAMENTO DE FUNÇÕES CEREBRAIS .....	26
1.5 CIRURGIA DE TUMORES CEREBRAIS EM ÁREAS ELOQUENTES .....	27
1.6 CRANIOTOMIA COM PACIENTE ACORDADO.....	27
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>30</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>30</b>
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>31</b>
<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>31</b>
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>32</b>
<b>MÉTODOS</b> .....	<b>32</b>
4.1 PACIENTES .....	32
4.2 ABORDAGEM E INFORMAÇÃO AO PACIENTE .....	33
4.3 TÉCNICA CIRÚRGICA E ANESTÉSICA.....	33
4.4 MANUSEIO PÓS-OPERATÓRIO .....	36
4.5 COLETA DE DADOS .....	36
4.6 ANÁLISE DE DADOS .....	37
4.7 CRITÉRIOS DE SUSPENSÃO.....	37
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>38</b>
<b>ARTIGO: <i>OUTCOME OF FULLY AWAKE CRANIOTOMY FOR LESIONS NEAR ELOQUENT CORTEX: ANALYSIS OF A PROSPECTIVE SURGICAL SÉRIES OF 79 SUPRATENTORIAL PRIMARY BRAIN TUMORS WITH LONG FOLLOW-UP.</i></b> .....	<b>38</b>
<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>65</b>
<b>ARTIGO: <i>EFFICACY OF FULLY AWAKE CRANIOTOMY FOR THE RESECTION OF SUPRATENTORIAL PRIMARY BRAIN TUMORS: BRAIN FUNCTIONAL LOCATION ANALYSIS.</i></b> .....	<b>65</b>
<b>CAPÍTULO 7</b> .....	<b>85</b>
<b>ARTIGO: <i>EVOLUÇÃO DO STATUS NEUROLÓGICO APÓS CRANIOTOMIA COM PACIENTE PLENAMENTE ACORDADO PARA RESSECÇÃO DE TUMORES</i></b>	

<b>CEREBRAIS PRIMÁRIOS EM ÁREA ELOQUENTE: ANÁLISE POR LOCALIZAÇÃO TUMORAL.....</b>	<b>85</b>
<b>CAPÍTULO 8.....</b>	<b>114</b>
<b>CURVAS DE SOBREVIDA E IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA.....</b>	<b>114</b>
8.1 INTRODUÇÃO.....	114
8.2 CURVAS DE SOBREVIDA E IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA.....	114
8.2.1 <i>Curvas de sobrevida de acordo com o fator prognóstico idade</i> .....	115
8.2.2 <i>Curvas de sobrevida de acordo com o fator prognóstico localização</i> .....	120
8.2.3 <i>Curvas de sobrevida de acordo com o fator prognóstico volume tumoral</i> .....	123
8.2.4 <i>Curvas de sobrevida de acordo com o fator prognóstico tipo histológico</i> .....	128
8.2.5 <i>Curvas de sobrevida de acordo com os fatores prognósticos tipo histológico e localização</i> .....	132
8.2.6 <i>Curvas de sobrevida de acordo com o fator prognóstico desempenho neurológico pós operatorio (ADSL)</i> .....	136
8.2.7 <i>Curvas de sobrevida de acordo com o fator prognóstico Volume tumoral residual</i> .....	138
8.2.8 <i>Avaliação do impacto na qualidade de vida e nas atividades de vida diária</i> .....	143
<b>CAPÍTULO 9.....</b>	<b>147</b>
<b>CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>147</b>
9.1 CONCLUSÕES.....	147
9.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	148
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>149</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>163</b>
<b>ANEXO 1.....</b>	<b>164</b>
<b>“ESCALA DE KARNOFSKY”.....</b>	<b>164</b>
<b>ANEXO 2.....</b>	<b>165</b>
<b>“ESCALA DE SCHWAB &amp; ENGLAND”.....</b>	<b>165</b>
<b>ANEXO 3.....</b>	<b>167</b>
<b>“SISTEMA DE COORDENADAS ESTEREOTÁCTICAS DE TALAIRACH”.....</b>	<b>167</b>
<b>ANEXO 4.....</b>	<b>168</b>
<b>“TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO”.....</b>	<b>168</b>
<b>ANEXO 5.....</b>	<b>175</b>
<b>“APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA”.....</b>	<b>175</b>
<b>ANEXO 6.....</b>	<b>178</b>
<b>“IMAGENS PER-OPERATÓRIAS”.....</b>	<b>178</b>

## CAPÍTULO 1

### CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE OS GLIOMAS E SEU TRATAMENTO

#### 1.1 Tumores cerebrais primários – Gliomas supratentoriais

Virtualmente, cada um de nós já foi exposto, de alguma forma, seja no âmbito familiar ou no círculo de amizades, a algum ente ou conhecido com tumor cerebral. Reconhecidos por sua história dramática, não é pouco dizer que, cada caso de tumor cerebral tenha considerável impacto sobre dezenas de familiares e inúmeros conhecidos.

A importância dos tumores cerebrais é clara: ocupam a 2ª. posição em malignidades de ocorrência na infância e situam-se entre a 6ª. e 8ª. posição na frequência de neoplasia em adultos. Os Tumores Cerebrais Primários (TCP), embora sejam responsáveis por cerca de 2% das mortes por câncer, são responsáveis por 7% dos anos de vida perdidos por câncer antes da idade de 70 anos<sup>(66;82)</sup>.

O estudo epidemiológico dos tumores cerebrais primários é complexo, devido às dificuldades e diferenças em viabilidade para assistência médica e exames complementares, bem como na vigilância e registro oncológico, por cada governo. Desta forma, estatísticas oriundas de países com mais acessibilidade às técnicas diagnósticas de imagens do Sistema Nervoso Central (SNC) tendem a níveis aumentados de detecção e maiores taxas de incidência. Estudos epidemiológicos descritivos demonstram que os tumores do SNC correspondem a menos de 2% das neoplasias diagnosticadas na Austrália<sup>(5)</sup>, sendo, no entanto, responsáveis por 6% dos óbitos por câncer antes da idade de 75 anos. Na infância, são tumores especialmente importantes, responsáveis por 20% das malignidades diagnosticadas até os 15 anos de idade<sup>(67)</sup>.

Em estudo descritivo detalhado, Parkin<sup>(122)</sup> apresenta a variabilidade de incidência para tumores cerebrais de acordo com idade, sexo, grupo étnico, país e tempo. Segundo seus dados, a incidência, estandardizada por idade, teve variação entre 1 a 9 casos para cada 100.000 habitantes. Para outras séries publicadas, a incidência dos tumores cerebrais primários chega à ordem de 19/100.000<sup>(97)</sup>. Ainda segundo este autor, a curva de incidência dos tumores do SNC é caracterizada por um pico na infância e um aumento exponencial, que segue a partir da 2ª década até a 7ª década, quando ocorre lento declínio.

Diversos trabalhos versam sobre o aumento progressivo da incidência dos tumores primários intracranianos nos últimos anos, não apenas explicáveis pelo aumento da expectativa de vida ou pelo envelhecimento da população<sup>(76;133)</sup>.

A análise de custo também é nítida em demonstrar o grande impacto que tumores cerebrais têm em saúde pública. Latif<sup>(94)</sup> avaliou os custos do manuseio de pacientes com gliomas malignos, chegando a uma estimativa de valor de cerca de U\$ 30.000 para pacientes com melhores índices de prognóstico (aferido pelo índice MRC<sup>(107)</sup>), e custos em torno de U\$ 11.500 para pacientes julgados como de pior prognóstico. A estimativa semanal de custos foi respectivamente de U\$ 266 e U\$ 411, para pacientes nos grupo de melhor e pior prognóstico. Poucos estudos acessaram tanto os custos como a efetividade do tratamento para os gliomas.

### ***1.1.1 Classificação e Prognóstico dos Gliomas***

Para a classificação dos tumores do SNC, o sistema elaborado pela Organização Mundial de Saúde (World Health Organization (WHO)), publicado em 1993<sup>(88)</sup>, permanece como o mais aceito até a presente data. Esta classificação, atualizada em 2000<sup>(89)</sup>, divide os tumores do SNC em 7 grandes categorias, de acordo com a origem tissular ou celular do tumor. A primeira destas categorias é constituída pelos tumores de origem neuroepitelial, também denominados tumores cerebrais primários, que, por sua vez, são divididos em 9 subcategorias. Nesta subcategoria, destacam-se os gliomas, que correspondem aos tumores de origem glial. Os gliomas são, por sua vez, classificados em 4 graus de acordo com características e graus de hipercelularidade e pleomorfismo celular, número de figuras mitóticas, proliferação endotelial e presença de necrose. Esta gradação dos tumores, em particular, dos gliomas, permanece, no entanto, controversa, por ser baseada em características histopatológicas básicas, com limitações reconhecidas. Hoje se sabe que as avaliações imuno-histoquímicas permitem o reconhecimento de novas identidades e de características e linhagem tumorais específicas. As alterações genéticas moleculares, principalmente aquelas que podem resultar em desregulação do ciclo de reprodução celular ou em apoptose, estão envolvidas em eventos importantes na patogênese da progressão tumoral. Classificações e sistemas de gradação mais adequados, baseados em marcadores genéticos e moleculares são ainda esperados.

Os gliomas de baixo grau são também classificados como Gliomas de grau I e II<sup>(87)</sup>. Gliomas de grau I são tidos como focais, não infiltrativos, passíveis de ressecção total e cura, ao passo que Gliomas de grau II são considerados difusos, por sua natureza lentamente infiltrativa. Gliomas benignos correspondem a 31,1% dos tumores cerebrais primários de diagnóstico recente, estando associados a sobrevida média entre 4,1 e 9,2 anos, com o melhor tratamento instituído<sup>(79)</sup>. Apenas 10% dos Gliomas benignos são considerados inativos, em média por apenas 8,4 anos<sup>(161)</sup>; enquanto que relatos de malignização destes situam-se acima de 50%<sup>(35;106;181)</sup>.

Gliomas malignos (WHO graus III e IV) correspondem à metade de todos os tumores cerebrais primários, conferindo tempo médio de sobrevida de apenas 24 meses para astrocitomas malignos (WHO grau III) e 9 meses para Glioblastoma Multiforme (GBM – WHO grau IV))<sup>(24)</sup>. De fato, pacientes com GBM, se submetidos à cirurgia convencional e radioterapia, tem expectativa de sobrevida em 3 anos de apenas 3%<sup>(142)</sup>.

O histórico da cirurgia e do tratamento dos gliomas demonstra claramente as dificuldades envolvidas nesta árdua tarefa de aprimoramento de terapias. O primeiro caso de glioma cerebral submetido à ressecção cirúrgica, foi relatado por Rickman Godlee em 1884. Mais de 120 anos após, o resultado do tratamento dos gliomas é ainda insatisfatório, com poucos avanços obtidos após a década de 70<sup>(48)</sup>. A análise das curvas de sobrevida dos gliomas demonstra limitado impacto das várias terapias nos resultados: Os melhores dados indicam sobrevida média de 17 a 18 meses para gliomas malignos, o que é similar aos dados relatados há cerca de 20 anos<sup>(46;92;160)</sup>. Por outro lado, a despeito de um melhor prognóstico, em apenas 20 a 40% dos gliomas benignos a sobrevida ultrapassa 10 anos<sup>(21;60;100)</sup>. Em geral, a conclusão é que, ainda hoje, a sobrevida para tumores primários do SNC é baixa, com apenas pequenos ganhos alcançados nas últimas décadas.

As estatísticas de sobrevida em tumores cerebrais primários logicamente variam de acordo com cada tipo histológico específico. Porém, de forma global, a sobrevida alcançada após 5 anos do diagnóstico situa-se entre 15 e 30%<sup>(66)</sup>. A estimativa em 5 anos de sobrevida para tumores do SNC, segundo estatística americana, é de 1% para Glioblastoma Multiforme, 34% para Astrocitomas, 60% para Meduloblastomas, 65% para Oligodendrogliomas e 60% para ependimomas<sup>(48)</sup>.

Existem vários fatores identificados que se correlacionam aos resultados clínicos, tempo de sobrevida e comportamento tumoral<sup>(9)</sup>, sendo estes tão ou mais importantes que os fatores ligados ao tratamento. Existe quantidade considerável de dados indicando que, além do grau histológico e da idade do paciente<sup>(6)</sup>, deve-se considerar também a duração dos sintomas que levaram ao diagnóstico, o desempenho neurológico na apresentação (pela escala de Karnofsky), a localização e volume do tumor, o grau de ressecção cirúrgica e o tipo histológico, visando influência prognóstica significativa e comprovada<sup>(95;131)</sup>. Os estudos sobre estes fatores prognósticos demonstram sua importância tanto em análises univariadas como multivariadas<sup>(6;95;107;114;129;173;174)</sup>. Alguns autores propuseram a divisão dos pacientes em diferentes grupos, organizados mediante a análise dos fatores prognósticos, o que permitiria separar casos de melhor e pior resposta aos tratamentos propostos<sup>(107)</sup>. Em todo caso, mais aspectos relativos aos fatores prognósticos serão detalhados adiante.

## **1.2 Tratamento cirúrgico dos tumores primários do SNC**

Existem muitas controvérsias acerca dos fatores prognósticos e das opções de tratamento para os gliomas<sup>(84)</sup>. Esta controvérsia é causada pela escassez de estudos controlados e encobertos, além das limitações metodológicas existentes na maior parte dos relatos: na sua maioria, séries de casos e estudos não-randomizados, com controle histórico. A evidência sobre a eficácia da ressecção cirúrgica no tratamento dos gliomas é, na sua grande maioria, de classe III, segundo revisão da Associação Americana de Neurocirurgiões (AANS) baseada em dados de 1966 a 1994<sup>(72)</sup>. De acordo com esta revisão, apenas 7 trabalhos apresentavam boa adequação metodológica, tendo resultados favoráveis à efetividade da cirurgia para melhorar o prognóstico de pacientes com gliomas benignos. É importante salientar que destes 7 trabalhos favoráveis ao papel benéfico das cirurgias para tumores benignos, 4 demonstraram que o grau de benefício da cirurgia foi proporcional ao volume de ressecção alcançado.

Para os gliomas malignos, os mesmos problemas metodológicos, principalmente quanto à falta de critério na definição do volume de ressecção, explicam a pouca evidência científica sobre a eficácia da extensão da ressecção cirúrgica e seu impacto no prolongamento da sobrevida dos pacientes. Uma questão importante é o impacto de diversos fatores ou variáveis, que influem significativamente no prognóstico de pacientes com gliomas malignos: idade, desempenho neurológico pré-operatório, localização do tumor e características de imagem do tumor<sup>(92)</sup>. Em função destes diversos fatores, sugere-se que a avaliação correta do

impacto do grau de ressecção cirúrgica na sobrevida seja feita de forma multivariada e baseada em estudos de boa qualidade. Lacroix<sup>(92)</sup>, em estudo multivariado, demonstrou que a ressecção de 98% ou superior do volume do tumor era fator independente, associado à maior sobrevida em pacientes com glioblastoma multiforme (GBM). O tempo de sobrevida relatado para pacientes com ressecção maximizada foi de 13,4 meses, comparado a 8,8 meses para pacientes com menor volume de ressecção. Sawaya<sup>(77)</sup> demonstrou a correlação entre a extensão da ressecção e o aumento progressivo da sobrevida média em GBM, a partir do percentual de ressecção de 90%, com impacto significativo para ressecções superiores a 98%.

Com o avanço das técnicas cirúrgicas e da tecnologia per-operatória, atualmente é possível maximizar a ressecção de tumores gliais mesmo em áreas eloqüentes. De forma global, os estudos demonstram vantagens em prolongamento de sobrevida para ressecções acima de 98%, particularmente em pacientes jovens e com bom desempenho neurológico.

O tratamento dos tumores cerebrais, em particular dos Gliomas supratentoriais, a despeito de inúmeros avanços terapêuticos e tecnológicos, permanece como algo desafiante<sup>(92;182)</sup>. As premissas do tratamento cirúrgico em Gliomas estão no diagnóstico histológico, na citoredução, levando à mudança da cinética tumoral, e no alívio de sintomas focais<sup>(10;17;95;152)</sup>. O tratamento neurocirúrgico convencional dos Gliomas malignos e em boa parte de gliomas benignos baseia-se na ressecção cirúrgica extensa, seguida de tratamento adjuvante<sup>(75;95;96)</sup>. Embora questionada, a redução substancial do número de células tumorais, por meio de ressecção cirúrgica, ocupa posição de destaque no tratamento de diversos tumores cerebrais primários<sup>(77;141;184)</sup>. Diversas publicações advogam a ressecção ampla de Gliomas de baixo grau<sup>(16;18;39;40;52;83;114;125;128;147;188)</sup>, porém, este ainda é assunto em debate. Indubitavelmente, astrocitomas pilocíticos, ou astrocitomas de grau I, focais em sua natureza, apresentam excelente prognóstico após ressecção tumoral total<sup>(81;159)</sup>. Para os demais Gliomas benignos, a taxa de progressão à malignização tumoral reduz-se significativamente se o volume residual pós-operatório for menor que 10 cm<sup>3</sup><sup>(16)</sup>. A despeito de controvérsias, aceita-se também que a ressecção extensa de tumores malignos favoreça melhor prognóstico<sup>(77;85;115)</sup>.



### ***1.2.1 Considerações sobre o tratamento dos gliomas benignos e malignos***

O manuseio dos gliomas de baixo grau permanece tema controverso em neurooncologia<sup>(34;132;183;184)</sup>. O conceito do manuseio de gliomas de baixo grau não parece ser único, mas sim uma decisão complexa, dependente da apresentação clínica, das manifestações neurológicas, alterações radiológicas, das perspectivas dos neurologistas, da opinião do neurocirurgião e talvez, de modo mais importante, das aspirações do paciente.

Na falta de bons estudos de evidência, conclusivos sobre o tratamento ideal, muitos pacientes permanecem no dilema de qual tratamento aceitar. Para outros pacientes, no entanto, a decisão do tratamento não é tão difícil, sendo a indicação cirúrgica mais pragmática, baseada em características prognósticas adversas, como idade acima de 40 anos, tumores acima de 6 cm de diâmetro, presença de desvio de linha média ou de déficits neurológicos progressivos<sup>(182)</sup>.

A despeito do mau prognóstico poucos estudos de evidência e rotinas de tratamento estão disponíveis para gliomas malignos. Em estudo prospectivo pelo Projeto de Acompanhamento de Gliomas (*Glioma Outcomes Project*), que acompanhou 788 pacientes em 52 clínicas<sup>(37)</sup>, os padrões de tratamento foram observados por exatos 3 anos. Este estudo observou que, a realização de ressonância magnética (92%), ressecção cirúrgica (75%), uso de corticosteróides (99%), medicações antiepilépticas (88%) e a radioterapia (87%) foram práticas comuns. O estudo também demonstrou que, por outro lado, apenas 19% dos pacientes foram submetidos ao mapeamento cerebral intra-operatório, 29% dos pacientes foram submetidos ao uso de neuronavegação intra-operatória, 7% dos pacientes foram submetidos ao uso de heparina profilática, 8% dos pacientes foram submetidos ao uso de antidepressivos e, entre 8% e 54% dos pacientes foram submetidos ao uso de quimioterapia.

Os padrões de tratamento e as práticas variaram significativamente entre os centros clínicos e acadêmicos. Fato que chamou atenção neste estudo foi a questão do uso frequente de anticonvulsivantes profiláticos e do uso relativamente infrequente de quimioterapia, conflitantes com a tendência da literatura.

### 1.3 Áreas Cerebrais Eloqüentes (ACE)

Na maior parte deste estudo, estaremos lidando com os termos “Áreas Cerebrais Eloqüentes”, referindo-nos às áreas corticais e subcorticais supratentoriais. Este texto não se refere, portanto, a funções ou lesões de localização diencefálica, em gânglios da base, no tronco encefálico ou em região cerebelar.

Área Cerebral Eloqüente (ACE) pode ser definida como área cujo funcionamento é crítico para funções essenciais do SNC. De acordo com a definição de área cerebral eloqüente, a premissa básica seria que, dano direto a tais regiões, causaria perda imediata de função crítica/essencial, com incapacidade neurológica significativa ao indivíduo. Para demonstração de tais áreas de eloqüência, seriam necessários testes de avaliação da função cortical e subcortical. No entanto, existem controvérsias com relação a quais sejam as áreas eloqüentes e como demonstrá-las<sup>(27;28;56)</sup>.

Sabe-se que a organização cortical por sulcos e giros, descrita em textos, difere dos achados intra-operatórios relatados em craniotomias com paciente acordado<sup>(15;19)</sup>. Como exemplo, as áreas clássicas de linguagem, como a área de Broca e a área de Wernicke, presumivelmente localizadas na região posterior do giro frontal inferior esquerdo e na região pré-Silviana do córtex parieto-temporal esquerdo, demonstraram significativa variabilidade de localização interindividual e menor focalidade de função, conforme estudos em pacientes epiléticos operados acordados<sup>(74;119;120)</sup>. Este cenário de dificuldade localizatória de funções corticais e subcorticais se torna ainda maior frente às distorções de tecidos e feixes de fibras, processos infiltrativos e destrutivos, naturais aos tumores intra-axiais<sup>(154)</sup>.

Uma das técnicas consagradas no estudo das áreas eloqüentes, de grande importância para o reconhecimento pré-operatório de áreas funcionais, foi a técnica desenvolvida por Wada<sup>(177)</sup>, com a injeção seletiva de agente anestésico de rápida duração (amobarbital sódico) seletiva e alternadamente, em cada uma das artérias carótidas internas. Este teste permitiu a definição de dominância cerebral para linguagem e memória em candidatos a cirurgia de lobo temporal. Em estudos subseqüentes, esta técnica foi aprimorada com injeção seletiva do agente anestésico (ou de outros agentes anestésicos de melhor perfil) para avaliação focal de função. Para alguns autores, o teste preconizado por Wada permanece como “padrão ouro” para o diagnóstico funcional de cirurgias de epilepsias em hemisfério dominante<sup>(98)</sup>. Para nosso país, as limitações de importação de vários agentes anestésicos como o amobarbital sódico, limitaram, em muito, a possibilidade de testes funcionais desta natureza.

#### 1.4 Métodos de localização e mapeamento de funções cerebrais

Uma diversidade de exames pré-operatórios não invasivos encontram-se plenamente disponíveis para localização de diversas funções ditas eloqüentes<sup>(2;31;63;65;78;113;118)</sup>. Dentre estes, destacam-se os exames de imagem como a Tomografia de Emissão de Positrons (PET); a Tomografia de Emissão de Pósitron Único (SPECT); a Ressonância Magnética Funcional (RMF), a Magnetoencefalografia (MEG) e a Ressonância Magnética na sua Modalidade de Difusão Pesada (DW-MRI) e Ressonância Magnética na sua Modalidade de Difusão Tensão (DTI-MRI)<sup>(17)</sup>. Para todos estes exames, são executadas, por vezes repetidamente, tarefas específicas relacionadas à cada função que se deseja testar, à medida que as imagens são obtidas. De forma indireta, vários destes exames medem o consumo regional de glicose e o fluxo sanguíneo cerebral regional, aumentado transitoriamente em função de cada tarefa executada<sup>(8)</sup>. No PET, é o decaimento do isótopo radioativo, extraído pelas células metabolicamente ativas, que permite a localização funcional<sup>(8)</sup>. Para a RMF, o aumento localizado de fluxo sanguíneo cerebral, ocorrido durante cada tarefa e comparado com o período de repouso, pode ser aferido, devido ao aumento de sinal causado pelo aumento de oxihemoglobina. A MEG, por sua capacidade de aferir campos magnéticos e seu fluxo a partir de neurônios corticais, permite também a análise das correntes elétricas a partir de regiões cerebrais ativadas a cada tarefa<sup>(8)</sup>.

A despeito dos vários avanços nestes métodos de imagem funcional<sup>(2;31;63;65;78;113;118)</sup>, incluindo sua aplicação às cirurgias de tumores cerebrais<sup>(50;53)</sup>, a maior parte destas técnicas carece de capacidade de mapeamento de estruturas subcorticais<sup>(54)</sup>. Esta lacuna de informação tem significativa importância na cirurgia dos tumores cerebrais primários, posto implicar em desconhecimento de risco para manipulação de estruturas mais profundas. Felizmente, publicações recentes têm descrito o mapeamento de fibras associativas<sup>(44;102;103)</sup>, embora ainda de forma restrita.

Métodos neurofisiológicos como a estimulação magnética transcraniana (EMT)<sup>(29)</sup> e os potenciais evocados somato-sensitivos<sup>(36;137)</sup> também permitem o mapeamento cortical, especialmente do córtex sensitivo-motor. Estas modalidades, por sua segurança<sup>(123)</sup>, mais fácil acesso e menor custo de execução, são mais acessíveis ao uso intra-operatório.

### 1.5 Cirurgia de tumores cerebrais em áreas eloqüentes

É bem reconhecido que cirurgias de tumores cerebrais podem gerar déficits neurológicos permanentes, particularmente para lesões localizadas em área cerebral eloqüente<sup>(30;33;36;61;146;163;176)</sup>. Casuísticas derivadas de malformações vasculares<sup>(121)</sup>, metástases<sup>(171)</sup> e cirurgias de epilepsia apontaram riscos excessivos para cirurgias convencionais. Nas cirurgias de gliomas, a localização precisa de cada área funcional é fundamental na preservação de funções eloqüentes como a fala, memória e motricidade. O manuseio de lesões intra-axiais, especialmente de tumores cerebrais supratentoriais em áreas cerebrais eloqüentes, é assunto ainda em desenvolvimento.

O desenvolvimento de novos equipamentos e técnicas cirúrgicas, métodos diagnósticos e cuidados pós-operatórios acrescentou segurança e eficiência mensurável à cirurgia dos tumores benignos intracranianos<sup>(79)</sup>. Após o advento da Tomografia Computadorizada (CT), lesões intracerebrais pequenas ou situadas em áreas cerebrais eloqüentes passaram a ser factíveis de biópsia<sup>(59)</sup>, com alta precisão e baixa morbidade. A partir de então, a associação das técnicas de cirurgia ressectiva e técnica estereotáctica propiciou maior segurança na remoção de lesões bem delimitadas, em localizações de maior risco<sup>(171)</sup>. Com o desenvolvimento dos novos métodos diagnósticos, como uso de sistemas de aquisição de imagem intra-operatória (como CT e RM), sistemas de neuronavegação e fusão de imagens, acoplados ao microscópio cirúrgico, propiciou-se campo para cirurgias mais agressivas, em regiões mais eloqüentes, com resultados moderadamente aceitáveis<sup>(175)</sup>. Cirurgias guiadas por mapeamentos fisiológicos e de imagem pré-operatórios e intra-operatórios, se sob anestesia geral, apresentaram risco de seqüela permanente acima de 10%<sup>(30;47;53;57;91;108;158;175)</sup> para lesões em área cerebral eloqüente. Literatura mais recente acerca de cirurgia em área cerebral eloqüente, com técnicas de localização funcional, monitorização e monitorização clínica com paciente acordado, demonstram resultados mais promissores, tanto para lesões em áreas de fala<sup>(13;14;49;54;55;91;126;127;134;136;143;153)</sup> como para localização motora<sup>(73;90;109;135;145;178;186)</sup>.

### 1.6 Craniotomia com paciente acordado

A anestesia sob sedação consciente, para procedimentos neurocirúrgicos encefálicos, permite o mapeamento de funções corticais e subcorticais bem mais abrangente, possibilitando monitoramento clínico constante, paralelamente ao ato cirúrgico.

Teoricamente, a cirurgia com paciente consciente permite o máximo de ressecção, até o limite funcional, ainda mantendo a função neurológica preservada ou aceitável.

Os conceitos fundamentais para a analgesia local e sedação intermitente, permitindo estudos intra-operatórios de localização cerebral, foram introduzidos por Wilder Penfield e André Pasquet<sup>(32;124)</sup>. A técnica de sedação consciente em craniotomias passou a fazer parte da prática neurocirúrgica há mais de 60 anos, primariamente no tratamento cirúrgico de epilepsias refratárias<sup>(104)</sup>. Os procedimentos sob sedação consciente foram inicialmente propostos para pacientes com lesões patológicas localizadas em áreas eloqüentes, como os lobos temporal e frontal<sup>(104;180)</sup>. Na década de 80, já se tornara grande a experiência acumulada em craniotomias com sedação consciente, derivadas das cirurgias de epilepsia em lobo temporal dominante ou de localização extra-temporal<sup>(45;187)</sup>.

Estabelecido o padrão de segurança e as principais precauções necessárias na técnica de craniotomia com paciente acordado, houve expansão de sua indicação, naturalmente passando à cirurgia dos tumores cerebrais supratentoriais<sup>(74;93;154)</sup>. Recentemente, diversos autores relataram os resultados de cirurgias por Craniotomia Acordado (CA), ou seja, sob sedação consciente, com mapeamento cerebral associado, na ressecção de tumores intra-axiais supratentoriais em diversas localizações sem ou com envolvimento de córtex eloqüente<sup>(47;49;53;57;58;108;151;167)</sup>.

Os resultados para CA, na ressecção de lesões em córtex eloqüente, com e sem mapeamento cortical, embora variáveis, nitidamente superaram os descritos em cirurgias convencionais mesmo com mapeamento pré-operatório por RMF ou PET *scan*<sup>(47;58;175)</sup>. A segurança da técnica foi demonstrada<sup>(3)</sup> e sua utilização rotineira proposta como opção terapêutica no tratamento dos tumores cerebrais<sup>(22;25;151;167)</sup>.

Durante um procedimento típico de CA, tarefas motoras, de linguagem e de memória são realizadas repetidamente, enquanto as lesões estão sendo ressecadas, sendo aceito como seguro que, caso ocorra desenvolvimento de déficit neurológico, o término precoce da ressecção permitirá boa recuperação funcional<sup>(108)</sup>. O objetivo da CA é, portanto, o de minimizar déficits e maximizar a extensão da ressecção tumoral. Tal técnica permite ao cirurgião o máximo de informes funcionais essenciais a um melhor plano cirúrgico, desde a via de acesso e ordem topográfica para ressecção, até detalhes de áreas a serem minimamente manipuladas, viabilizando assim, ressecções mais extensas e precisas de lesões antes tidas como inoperáveis. Hoje, o objetivo da CA é também o de permitir mais extenso mapeamento cerebral, incluindo o de funções mais complexas, propiciar menor taxa de complicações

relacionadas à anestesia geral, reduzir a necessidade de internação ou permanência em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no pós-operatório, reduzir o tempo de hospitalização e propiciar melhor qualidade de vida para os pacientes.

A despeito da longa experiência adquirida em CA, esta técnica não é procedimento uniforme e padronizado, mas sim procedimento com diferenças significativas, desde o método anestésico e viabilidade de testagem neurológica até o método de monitorização e forma de ressecção. A técnica conhecida como “*wake up test*” (despertar) intra-operatório, realizada por meio de sedação profunda e sedação-consciente, com máscara laríngea, é descrita como craniotomia com o paciente acordado<sup>(64;101;144;156)</sup>. Do ponto de vista anestesiológico, a maioria dos relatos em CA informa a utilização de múltiplos agentes anestésicos para a sedação e analgesia, usualmente na associação entre propofol e fentanil<sup>(73;108;167)</sup>. A técnica de cirurgia descrita pela maioria dos autores indica cautela, ou mesmo a não manipulação das áreas funcionais demonstradas no mapeamento cortical<sup>(143;167)</sup>, embora alguns cirurgiões prefiram iniciar a ressecção a partir das margens tumorais, por guia esterotáctica<sup>(108)</sup>; outros, a partir da região mais próxima à superfície cortical<sup>(73)</sup>; e alguns, a partir da região de maior eloqüência<sup>(172)</sup>.

Pelos motivos acima apontados, preferimos utilizar nos artigos principais uma denominação mais precisa para a craniotomia com paciente em melhor ou pleno estado de consciência – Craniotomia Plenamente Acordado (CPA).

## **CAPÍTULO 2**

### **OBJETIVOS**

Propomos, no presente estudo, a avaliação de toda a casuística de CPA para tumores cerebrais primários em topografia de área cerebral eloqüente, com seguimento prospectivo e consecutivo de todos os casos operados pela técnica, no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), entre março de 1998 e outubro de 2007. Os objetivos foram de avaliar de forma prolongada e com ampla coleta de dados:

- se a craniotomia com o paciente acordado era procedimento seguro para ser realizado em nossas condições de recursos materiais e humanos;
- a eficácia da técnica na extensão da ressecção tumoral, de forma global e por localização funcional específica;
- o impacto da técnica nas funções neurológicas e na funcionalidade pós-operatória, incluindo independência para atividades de vida diária;
- se avanços técnicos como método anestésico ou a presença de equipe multidisciplinar repercutiram em melhores resultados cirúrgicos;
- a ocorrência de complicações pós-operatórias e seu impacto na sobrevida;
- a sobrevida alcançada, correlacionando-a com fatores prognósticos conhecidos (estado neurológico, idade, tempo decorrido até a cirurgia, aspectos morfológicos e localizatórios da lesão);
- o impacto da técnica e as terapias associadas na qualidade de vida, satisfação e funcionalidade.

### **CAPÍTULO 3**

#### **JUSTIFICATIVA**

Os tumores cerebrais persistem vasto desafio de tratamento. As casuísticas de maior seguimento em tumores cerebrais primários apontam para o dilema entre os benefícios da citoredução tumoral e os riscos envolvidos na abordagem de lesões volumosas ou situadas em áreas eloqüentes. Se por um lado, a tendência à transformação anaplásica reduz com a redução tumoral, a ocorrência igualmente agrava o prognóstico. Deste modo, técnicas sofisticadas de auxílio ao tratamento cirúrgico, como a ressonância intra-operatória, ainda necessitam comprovação de eficácia e custo benefício. Faz-se essencial, no tratamento cirúrgico de tumores cerebrais primários e demais lesões expansivas situadas em área cerebral eloqüente, a definição da real eficácia de ressecções cirúrgicas maximizadas e seguras, por técnicas, como por exemplo, a Craniotomia Plenamente Acordado (CPA), com mapeamento cortical e monitorização clínica intra-operatória.

A Craniotomia Plenamente Acordado (CPA), associada à monitorização eletrofisiológica, teria como possíveis vantagens a maior segurança intra e pós-operatória, a viabilidade de maior ressecção tumoral sem progressão de déficits neurológicos, a manutenção da qualidade de vida pós operatória, a menor taxa de complicações pós operatórias e os menores custos e tempo de internação. A longo prazo, o impacto prolongando curvas de sobrevida pode ser comparado ao de grandes séries em gliomas.



## CAPÍTULO 4

### MÉTODOS

#### 4.1 Pacientes

Foram incluídos todos os pacientes submetidos à CPA para ressecção de tumores cerebrais primários próximos ou em área cerebral eloqüente, operados por um mesmo cirurgião entre 1998 e 2007, no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF).

Os pacientes foram divididos em 2 grupos, de acordo com a época da cirurgia e equipe envolvida: 33 casos consecutivamente operados de março de 1998 a julho de 2004, sem equipe multidisciplinar (grupo A), e 46 casos consecutivamente operados de agosto de 2004 a outubro de 2007, com equipe multidisciplinar (grupo B). Os pacientes foram analisados em 2 grupos, de acordo com os antecedentes cirúrgicos, independentemente da época da intervenção: grupo I - pacientes não submetidos à intervenção por craniotomia prévia, e grupo II – pacientes já submetidos à craniotomia prévia por anestesia geral ou acordado. Esta análise foi motivada pelo aparente maior risco envolvido de intervenções em reoperações e recidivas tumorais. O período de seguimento para todos os grupos foi até fevereiro de 2008. Estabeleceram-se 7 localizações funcionais de acordo com as áreas mais relatadas na literatura: Frontal Anterior Esquerda (FAE), Pré-Motora e Motora frontal (PM-M), Frontal Opercular Esquerda (FOE), Fronto-Parietal (FP), Parietal Esquerda (PE), Têmporo-Occipital (TO) e Insular (In). Para a padronização de localizações e cálculo das coordenadas de maior risco funcional, utilizou-se sistema referencial estereotático proposto por Talairach. Todos os casos foram reformatados e as coordenadas esterotáticas calculadas segundo o Atlas Coplanar de Talairach<sup>(162)</sup>.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com imagem radiológica típica de tumor cerebral primário, cuja lesão fosse situada próxima à área cerebral eloqüente ou no trajeto de fibras dessas áreas, cuja dimensão tumoral estivesse entre 1 e 10 cm.

Os critérios de exclusão foram: pacientes com imagens radiológicas atípicas para tumor cerebral primário, cuja lesão se estendesse ao diencéfalo ou ao tronco encefálico ou cuja dimensão ultrapassasse 10 cm no maior diâmetro, pacientes não cooperativos ou incapacitados para compreensão adequada da linguagem verbal, escrita ou gráfica, que são necessárias para entender o procedimento e comandos intra-operatórios, aqueles com estado

neurológico precário com classificação de Karnofsky menor que 70%<sup>(92)</sup>, portadores de doenças sistêmicas graves ou de risco, classificados pela classificação de estado físico ASA 3 ou 4<sup>(1;130)</sup> e acometidos por psicopatias evidenciadas pelos testes neuropsicológicos ou aqueles não aprovados pela psicóloga.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF). Todos os pacientes ou seus representantes legais assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### 4.2 Abordagem e informação ao paciente

Uma vez encaminhado o paciente com tumor cerebral primário em área eloqüente ao grupo de craniotomia com paciente acordado, este era submetido a uma primeira explicação a respeito das funções cerebrais, a respeito da organização do cérebro em lobos, em áreas com funções específicas, a respeito da presença do tumor cerebral no seu caso e a respeito dos riscos envolvidos para aquela região especificamente acometida. Na explanação eram levados em conta os aspectos culturais e sociais, bem como a natureza do tumor e sua evolução provável. Diante da explicação sobre a doença “tumor cerebral primário” e sobre as características básicas do cérebro e áreas funcionais e eloqüentes, expunham-se as várias técnicas cirúrgicas para tratamento, sendo exposto também a indicação de tratamento por craniotomia acordada. A cirurgia por CA era sempre exposta como uma hipótese e não como indicação formal, tendo o paciente a liberdade de escolha de optar ou não pelo procedimento.

Após este primeiro contato, o paciente era submetido à avaliação neuropsicológica extensa e aos exames de imagem complementares, usualmente, RM.

#### 4.3 Técnica cirúrgica e anestésica

Antes de cada procedimento, todos os detalhes eram novamente explicados ao paciente e este submetido à filmagem breve de seu estado neurológico clínico.

- **Infiltração anestésica:** realizou-se extensa anestesia infiltrativa do couro cabeludo do hemicrânio envolvido, iniciando nas regiões de inervação principal como ramos supraorbitários e occipitais, musculatura temporal e periósteo, seguindo-se à ferida cirúrgica. A solução anestésica utilizada foi a bupivacaína, a 0,07%, diluída em Ringer simples, associada à epinefrina (1:1.000.000). Ao término da craniotomia, foi

realizada infiltração entre os folhetos da duramáter, com pequenas quantidades de lidocaína, 0,5% e/ou bupivacaína, 0,25%\*.

- **Procedimento anestésico:** entre março de 1998 e fevereiro de 2002, a opção preferencial de sedação foi o uso de medicações múltiplas, predominando a associação propofol e fentanil ou alfentanil, associado ao midazolam. Após fevereiro de 2002, foi instituída técnica de analgesia lenta e progressiva com preferência para o uso de droga única em alta dose: fentanil em bolos de 50µg, a cada 5 minutos, até atingir a quantidade de 10µg/kg, em 1 hora. A dose de fentanil era então ajustada às necessidades de cada etapa da cirurgia, de acordo com o nível de analgesia necessário. A medicação era repetida na dose de 1µg/kg por vez, a cada hora, até o término do procedimento, exceto por uso ocasional de naloxona, usualmente na reversão opiácea para melhor testagem de linguagem ou memória. Assim, nenhuma outra droga anestésica foi usada.
- **Fixação craniana:** entre 1998 e 2001, a fixação cefálica para a cirurgia foi realizada com Arco Estereotático (modelo Fisher, empresa Medical High Tech, GmbH- MHT) ou com fixador de crânio por 3 pinos (modelo BL 0400E, em suporte Mayfield, Lido Intrumentos Cirúrgicos Ltda). Após 2002, os pacientes passaram a apoiar o segmento cefálico em almofada de gelatina (modelos 3014-10 e 3014-05, empresa Pro Med Intruments GmbH), sendo fixados apenas pelo uso de fitas adesivas, o que conferiu maior conforto à posição cirúrgica. O decúbito e o grau de rotação cefálica dependeram de cada localização tumoral e acesso preconizado. A melhor disposição de campos cirúrgicos para livre acesso aos segmentos e à face do paciente, às equipe de anestesiologia e neurologia, era obtida.
- **Craniotomia:** as craniotomias foram realizadas por trepanações e uso de serra de Gigli, o que não causou maiores desconfortos aos pacientes. O tamanho médio das craniotomias foi de 8 cm, variando a dimensão de acordo com o volume e localidade do tumor ou a necessidade de maior mapeamento cortical. Craniótomos pneumáticos raramente foram disponibilizados.

---

\* Tendo em vista a política de aquisição e compra de medicações pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), entre os anos de 1998 e 2008, diferentes empresas forneceram os agentes anestésicos empregados neste estudo. De fato, a maior regularidade de aquisição foi a de medicamentoas e agentes da empresa Cristália.

- **Mapeamento cerebral:** o uso do fentanil era descontinuado ou significativamente reduzido para o mapeamento cortical. Para definição de áreas funcionais, todos os pacientes foram submetidos à estimulação cortical bipolar, realizada com estimuladores específicos (Medtronic Test Stimulator - modelo 3628. e estimulador cortical de Ojemann – Integra). Utilizaram-se tanto eletrodos do tipo placa (AD-TECH Medical Instrument Corporation) com 8 ou 16 contatos, como eletrodos bipolares descartáveis nas medidas 5 e 6 Fr (marca dispomédica - Miomedical). Fotos digitais da superfície cortical foram obtidas antes e após cada mapeamento, até a conclusão da funcionalidade de cada área. Os parâmetros de estimulação variaram de caso a caso, com amplitudes entre 1 e 8mA, frequências entre 60 e 100Hz, durações de pulso entre 60 e 100 milissegundos, e tempos de estímulo entre 1 e 2 segundos. Iniciamos a estimulação com parâmetros mais baixos, aumentando lentamente a amplitude e a duração de estímulo. A menor amplitude de estímulo possível para evocar resposta era registrada e mantida para avaliação topográfica. A realização contínua de potenciais evocados sômato-sensitivos corticais e de escalpe (TECA Medelec, modelo Premiere Plus - 4 canais), bem como a demonstração do sulco central, através da técnica da reversão de fase, foi possível em 48 pacientes. Foram estabelecidas 256 repetições de estímulos para as promediações, viabilizando a comparação de curvas dos potenciais evocados.
- **Monitorização clínica:** após iniciada a ressecção cirúrgica, o exame clínico padronizado de força, sensibilidade, memória, atenção, percepção e expressão de fala era repetido a intervalos regulares pelo cirurgião assistente ou neurologista. Após agosto de 2004, a execução da monitorização clínica passou a ser sistematizada e contínua por todo o ato de microcirurgia, monitorizada pelo neurologista e/ou neuropsicólogo. Obteve-se, ocasionalmente, auxílio de fonoaudióloga.
- **Microcirurgia:** as ressecções microcirúrgicas foram realizadas por técnicas e instrumentos clássicos. Aspiração ultra-sônica e técnicas de neuronavegação intra-operatória não foram usadas. Iniciamos sempre a ressecção tumoral em áreas de menor risco, sendo mantida a monitorização constante por potenciais evocados e/ou por parâmetros clínicos, como exames neurológicos repetidos, por todo o procedimento. A coagulação por bipolar (modelo Malis - Codman & Shurtleff Inc/Johnson and Johnson Company) das artérias sulcais e corticais foi evitada ao máximo. A remoção tumoral foi realizada até o maior volume possível, sem interferir na funcionalidade, ou

aceitando-se até um máximo de 20% de perda da função (motora, linguagem ou memória). Até agosto de 2004, a decisão de término da ressecção era tomada pelo cirurgião com ou sem auxílio do neurologista (grupo A). Após o início do estudo multidisciplinar (grupo B) para todos os casos de instalação de déficit neurológico intra-operatório, o neurocirurgião, o neurologista e o psicólogo discutiram sobre as implicações e problemas futuros relacionados à eventual persistência do déficit. A decisão do limite de ressecção era motivada pela impressão clínica do cirurgião, achados de imagem, anormalidades evolutivas dos potenciais evocados ou córtico-estimulação e repercussão neurológica e funcional intra-operatória.

#### **4.4 Manuseio pós-operatório**

Todos os pacientes foram manuseados de forma tradicional e rotineira no pós-operatório, com transferência imediata à unidade de monitorização pós-anestésica. Ajuste do balanço hídrico, uso de medicações anticonvulsivas, corticosteróides e antimicrobianos profiláticos foram terapias habituais. O encaminhamento para a enfermaria de neurocirurgia se deu após segurança da estabilidade cardio-respiratória e clínica.

#### **4.5 Coleta de dados**

Os dados dos prontuários hospitalares e ambulatoriais, bem como os dos arquivos pessoais do autor, foram revisados para todos os casos do grupo A, até 2004. A maioria dos pacientes operados manteve acompanhamento regular e suas informações digitais estavam disponíveis. As avaliações neurológicas e consultas clínicas foram realizadas pelo menos 2 vezes ao ano para esse grupo. Após 2004, os pacientes do grupo “A” foram submetidos a avaliação neurológica clínica e filmagem (câmeras Panasonic Lumix DMC – FZ 5 e DMC - TZ 3) breve do estado neurológico anualmente. Os pacientes do grupo “B”, operados após 2004, foram submetidos à avaliação neurológica clínica seriada e filmagem breve do estado neurológico, em intervalos regulares máximos de 120 dias. Para estes pacientes, a 1ª. avaliação foi realizada antes do procedimento cirúrgico, quando do referenciamento. Várias avaliações e filmagens se deram no dia da cirurgia. Após 30, 60, 90 e 120 dias do procedimento, repetiu-se exame clínico detalhado e filmagem.

Todos os pacientes foram submetidos a exames de neuroimagem no pós-operatório por RM, realizada de 1 a 6 vezes ao ano, com contraste. As aferições volumétricas foram realizadas nas seqüências T1 ou T2 pesado. A medida do volume residual tumoral e do grau de ressecção foi realizada nos exames de RM realizados entre 3 e 4 meses após o ato cirúrgico. O volume de ressecção tumoral foi calculado utilizando programa *3D Doctor*, comparado com a aferição simples por diâmetros da lesão (cálculo de elipsóide). Embora confirmatórios, dados de RM após 1 e 2 anos de seguimento não foram utilizados.

#### **4.6 Análise de dados**

Foram empregados os testes *t* de Student, de Wilcoxon, qui-quadrado ou de Fisher quando indicados. Para análise multivariada, foi utilizado o teste de Pearson, um coeficiente da dispersão de duas variáveis de nível nominal. Para testar a significância da relação de duas variáveis, baseadas nesse coeficiente, fez-se uso do teste de qui-quadrado/teste exato de Fisher. O teste de Wilcoxon (não paramétrico) foi aplicado a variáveis ordenáveis, quantitativas e qualitativas. Este teste foi feito sobre hipóteses nulas de independência de variáveis, assumindo-se a suposição de que diferenças entre as distribuições das populações de ambas as amostras fosse por medida de posição.

Para estimativa de taxas de sobrevivência, foi utilizado método de Kaplan-Meier. Para a comparação das curvas de sobrevivência acumulada entre diferentes categorias de uma mesma variável, fez-se uso do teste *log-rank*, baseado no confronto entre os eventos observados em cada categoria e aqueles esperados. Essa diferença entre as “falhas” (óbitos) observadas e esperadas foi avaliada pelo teste do qui-quadrado. Os resultados são apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão e foram considerados como estatisticamente significativos para o valor de  $p \leq 0,05$ .

#### **4.7 Critérios de suspensão**

Baseando-se nos resultados de literatura, o estudo estaria cancelado caso houvesse:

- mortalidade em valores acima de 4%;
- morbidade severa ou permanente, seja motora ou de linguagem, em valores acima de 12%;

## CAPÍTULO 5

**ARTIGO:** *Outcome of fully awake craniotomy for lesions near eloquent cortex: analysis of a prospective surgical series of 79 supratentorial primary brain tumors with long follow-up.*

Este capítulo, apresentado em forma de artigo, refere-se ao estudo mais amplo da casuística, com detalhamento de 2 distintos períodos de acompanhamento e de 2 grupos de acordo com o antecedente cirúrgico. O objetivo principal é o estudo dos resultados globais da técnica de craniotomia plenamente acordado, comparando diferentes fatores prognósticos conhecidos. Em particular, o presente texto indaga se os métodos anestésicos e de monitorização eletrofisiológica ou ainda, a instituição de grupo multidisciplinar de tratamento, tiveram algum impacto no prognóstico.

### **OUTCOME OF FULLY AWAKE CRANIOTOMY FOR LESIONS NEAR ELOQUENT CORTEX: ANALYSIS OF A PROSPECTIVE SURGICAL SÉRIES OF 79 SUPRATENTORIAL PRIMARY BRAIN TUMORS WITH LONG FOLLOW-UP**

**Article Type:** Standard submission

**Section/Category:** Technique Evaluation

**Keywords:** Awake craniotomy; Brain mapping; Cortical stimulation; Eloquent brain area; Frontal operculum; Glioma; Insula; Motor cortex; Parietal cortex; Primary brain tumor; Temporal cortex.

**Corresponding Author:** Dr. Luiz Claudio Modesto Pereira, M.D.

**Corresponding Author's Institution:** Hospital de Base do Distrito Federal

**First Author:** Luiz Claudio Modesto Pereira, M.D.

**Order of Authors:**

Luiz Claudio Modesto Pereira, M.D.;

Karina M Oliveira, M.D.;

Gisele L L' Abbate, M.D.;

Ricardo Sugai, M.D.;

Joines A Ferreira, P.H.D.;

Luiz Augusto Casulari A da Motta, P.H.D., M.D.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Despite of possible advantages few surgical séries report specifically on awake craniotomy for intrinsic brain tumors in eloquent brain áreas.

**OBJECTIVES:** Primary: to evaluate the safety and efficacy of fully awake craniotomy (FAC) for the resection of primary supratentorial brain tumors (PSBT) near or in eloquent brain áreas (EBA). Secondary: to evaluate the impact of previous surgical history and different treatment modalities on outcome.

**PATIENTS AND METHODS:** From 1998 to 2007 seventy-nine consecutive FAC for the resection PSBT near or in EBA, performed by a single surgeon, were prospectively followed. Two groups were defined based on time period and surgical team: group A operated from march 1998 to July 2004, without a multidisciplinary team and group B operated from August 2004 to October 2007, in a multidisciplinary setting. For both time periods two groups were defined: group I had no previous history of craniotomy, while group II had undergone a previous Craniotomy for a PSBT. Forty-six patients were operated in group A, 46 in group B, 49 in group I and 30 in group II. Psychological assessment and selection was obligatory. The preferred anesthetic procedure was Intravenous high dose of opioid infusion (Fentanil 50µg - bolus infusion, until minimum dose of 10µg/kg). Generous scalp and periosteous infiltrations were performed. Functional Cortical Mapping was performed in every case. Continuous Somato-Sensory Evoked Potentials (SSEPs) and Phase Reversal localization was available in 48 cases. Standard microsurgical techniques were performed, monitored by continuous clinical evaluation.

**RESULTS:** Clinical data showed differences in time since clinical onset ( $p < 0.001$ ), slowness of thought ( $p = 0.02$ ) and memory deficits ( $p < 0.001$ ) between study periods and also time since recent seizure onset for groups I and II ( $p = 0.001$ ). Mean tumor volume was  $51.2 \pm 48.7 \text{ cm}^3$ , not different among the 4 groups. The mean extent of tumor reduction was  $90.0 \pm 12.7\%$ , similar for the whole séries. Trend toward larger incidence of Glioblastoma Multiforme occurred in group B ( $p = 0.05$ ) and I ( $p = 0.04$ ). Recovery of previous motor deficits was observed in 75.0% of patients, while motor worsening in 8.9% of cases. Recovery of sensory speech deficits, control of refractory seizures, and motor worsening were statistically more frequent in group B ( $p = 0.01$ ). Satisfaction with the procedure was reported by 89.9% of patients, similar for all groups. Clinical complications were minimal and surgical mortality was 1.3%.

**CONCLUSIONS:** These data suggest that FAC is safe and effective for the resection of PSBT in EBA as the main technique and in a multidisciplinary context, associated to a greater clinical and physiological monitoring. The previous history of craniotomy for PSBT did not seem to influence the outcome.

**Key words:** Awake craniotomy; Brain mapping; Cortical stimulation; Eloquent brain area; Frontal operculum; Glioma; Insula; Motor cortex; Parietal cortex; Primary brain tumor; Temporal cortex.

**Running-Head:** Fully awake craniotomy for gliomas in eloquent brain areas



## 1. INTRODUCTION

The treatment of primary brain tumors, especially gliomas, remains a challenge<sup>[33;68]</sup>. The rationale of oncological neurosurgical intervention is to maximize safe tumor removal, alleviate focal neurological deficits secondary to mass effect or increased intracranial pressure, maintaining functionality and quality of life<sup>[5;8;35]</sup>. Biologically, the underlying principle of larger tumor resection is to reduce the number of remaining tumor cells, leading to better responses of adjuvant therapies or of the body's own defenses<sup>[31;34;36]</sup>.

Each eloquent brain area (EBA) and its fiber bundle offers significant spatial risk for the extensive surgical resection of large supratentorial tumors or even for smaller lesions critically located. Brain anatomy, and especially cortical sulci, is characterized by a high interindividual variability, which implies in insufficient prediction of functionality based on anatomical criteria<sup>[24;45-47]</sup>. Major risks of neurological deficits have been reported even for stereotactic biopsy of intra-axial mass lesion in close relationship with eloquent cortex<sup>[38]</sup>. Permanent neurological deficits have also been reported for brain tumor surgery near or within the so-called "eloquent" áreas<sup>[11;13;14;23;58]</sup>. Therefore there is no consensus on the treatment for tumors located in or near EBA.

The fundamental concepts of local and intermittent sedation and analgesia allowing intraoperative studies of cerebral localization were introduced by Wilder Penfield and André Pasquet<sup>[12;49]</sup>. The development of newer fast-acting anesthetic drugs allowed safer and more comfortable procedures, encouraging neurophysiologists and surgeons for further advancing to craniotomies under conscious sedation or to awake craniotomies (AC), and also to more extensive brain mapping. AC has recently emerged as an alternative to perform more aggressive tumor resections under direct real time clinical monitoring, minimizing neurological deficits<sup>[10;17;18;21;62;64]</sup>. During typical AC, motor, language and memory tasks are performed repeatedly while brain lesions are being resected, avoiding damage to eloquent tissue. It is now well accepted that resecting tumor under awake conditions, until the onset of neurologic deficits, will allow a good functional recovery<sup>[43]</sup>. How much safer or efficacious the AC procedures can be, compared to conventional and monitored asleep procedures, is still a matter of controversy debate<sup>[29]</sup>.

Few series specifically addressing the results of AC for lesions located in EBA have been published<sup>[15;17;21;29;38;43;48;66]</sup>. Since the beginning of our experience on Stereotactically Guided surgeries in the Hospital de Base do Distrito Federal, a special interest occurred for lesions in EBA. For that reason we focused the AC procedures on tumors located in high risk brain áreas, emphasizing the need for a fully awake and cooperative patient. We report on a prospective study of fully awake craniotomy (FAC) for resection of PSBT located in or near EBA, concerning procedure risks and safety, also short and long term outcomes.

## 2. PATIENTS AND METHODS

### Patients

All patients submitted to FAC, performed by a single surgeon, for the resection PSBT near or in EBA, from 1998 to 2007, at the Hospital de Base do Distrito Federal were included in this study.

Patients were separated into two groups according to the study period and surgical team; 33 consecutive patients operated from March 1998 to July 2004, without a multidisciplinary team (group A), and 46 consecutive patients operated from August 2004 to October 2007 (group B), by an organized multidisciplinary team. Since 2004 the multidisciplinary awake craniotomy team has been composed by a neurosurgeon, a neurologist and neurophysiologist, a neuroanesthesiologist and a neuropsychologist. Patients were also divided into two groups according to previous surgical history, irrespective to study period: group I for patients not submitted to a previous craniotomy and group II for patients previously submitted to a prior craniotomy under asleep or awake anesthesia. This subdivision was justified by the apparent greater risk for interventions in reoperations or tumor recurrences. All groups were followed up until February 2008.

Inclusion criteria were: typical radiological image of a supratentorial primary brain tumor, lesion near or at eloquent cortex or fiber bundle from this area, dimensions ranging from 1 to 10 cm in larger diameter.

Exclusion criteria were: radiologically atypical image or of uncertain etiology, lesions extending to thalamus, hypothalamus or brainstem, lesions with diameter larger than 10 cm, patients unable to cooperate or with speech disturbance severe enough to avoid understanding explanations and commands, patients not willing to accept such a procedure, Karnofsky performance lower than 70%<sup>[33]</sup>, systemic diseases or patients classified as ASA 3 or 4<sup>[1;50]</sup> and patients considered psychologically unstable.

This study was approved by ethics committee for research, of the Healthcare System of the Federal District Government (Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal). All patients or their legal representatives signed the informed consent for the procedure and the study, as well as an approval for video recording of brief neurological clinical exams.

### **Surgical and anesthesia techniques**

Before each surgery all details were explained one last time to patients, and then a short neurological exam was video recorded.

Local anesthesia: we performed extensive local scalp, periosteal and muscle anesthesia, involving nerve branches, skin incision and whole hemicranium (diluted solution of bupivacaine 0.07% and epinefrin 1:800,000). After bone flap removal, additional infiltration between dura mater layers was performed, using small amounts of lidocaine 0.5% or bupivacaine 0.25%.

Anesthetic procedure: from March 1998 to February 2002 the preferred method for conscious sedation was the association of multiple drugs such as propofol and remifentanil or fentanil, plus midazolam, usually in boluses. In this multi-drug technique an abrupt discontinuation of all anesthetic medications was initiated immediately after dural opening. After February 2002, a single drug protocol was established, using only fentanil boluses at slow increments of 50µg, every 5 minutes, until the minimum dose of 10µg/kg reached in one hour. The fentanil dose was then adjusted to each surgery step requirements, according to need for analgesia. The drug was usually repeated every hour in the dose of 1 µg/kg until the end of the procedure. Except for occasional naloxone use for opioid reversion, usually prior to language and memory testing, no other anesthetic drug was used.

Head fixation: from 1998 to 2001, all patients were submitted to rigid skull fixation by a Mayfield headrest system or a Stereotactic one. From 2002 on, all patients were fixed by tapping the head to a large fixed gel headrest. A mobile sterile system of tents was built for every case, allowing good access to the patient's face and segments by the anesthesiologist, psychologist and neurologist.

Craniotomy: standard large craniotomies, usually 8 cm in diameter, were performed, using trepanations and Gigli saws. Dimensions varied according to tumor location and mapping necessities.

Intraoperative monitoring: For all groups anesthetic medication was discontinued or significantly reduced for cortical mapping. To define functional areas, all patients were submitted to bipolar cortical stimulation. We used standard 8 and 16 electrode subdural grids but also disposable bipolar electrodes. Cortical surface digital photos were taken prior to each mapping, until conclusion of the whole mapping. Stimulation parameters varied from case to case, ranging from 1 to 8 mAmp of amplitude, 60 to 90Hz in frequency, 60 to 100 milliseconds of pulse duration, and 1 to 2 seconds of stimulation. We started with low parameters, increasing mostly amplitude and duration of stimulation. The least intense stimulus enough to evoke a response or a functional block was registered and kept for topographical evaluation. Continuous scalp Somato-Sensory Evoked Potentials and Phase Reversal localization of the central sulcus were performed in 48 surgeries, while intraoperative EEGs were performed in only 3 surgeries. Motor Evoked Potentials were not available. During tumor resection bipolar cortical or subcortical stimulation was performed to evoke new responses or functional block, predicting preservation of function or distance to fibers, based on the needed amplitude of stimulation.

Clinical monitoring: parallel to the surgical resection initiation neurological clinical evaluation started being performed at regular intervals. Clinical examination included motor, sensory, speech, memory, attention and cognitive testing, selected according to each tumor location or surgical manipulation. Prior to 2004 (group A), the clinical testing was not performed solely by a single examiner. For group B the intraoperative clinical testing was systematically and continuously performed by the neurologist, most of the times double checked by the neuropsychologist. Occasional intraoperative testing, performed by speech therapist, was obtained for tumors located near language sites, in the multidisciplinary group.

Microsurgery: the microsurgical resections were performed using standard techniques and instruments. Ultrasonic aspirators and intraoperative imaging devices were unavailable. We always started tumor resection in less eloquent areas, keeping constant physiological and/or clinical monitoring throughout the procedure. Bipolar coagulation of sulcus and cortical crossing arteries was avoided. Tumor removal was performed to its maximal extent until the greatest achievable volume was reached without interfering in functionality or until there was a maximum 20% function loss (motor, speech or memory). Measurable tests such as number of recalled or named objects, spontaneous naming and counting per minute, strength of hand grip, number of hand grips per minute, number of complex commands correctly understood, and others, were performed to assess the impact of resection on each function. The 20% estimative loss of function, persisting for at least 30 minutes, was the established maximal accepted limit. Until August 2004 (group A) the measurements to decide the decision to stop tumor resection was determined by the surgeon, sometimes aided by the neurologist opinion. For group B the neurologist, the psychologist and the surgeon discussed the implications and future problems related to the eventual persistence of deficits. For all non-“Gross total” resections in group B, the decision to stop was always multidisciplinary, based on team work, also based on the 20% limit.

## Postoperative management

All patients were treated in a traditional postoperative routine fashion, initially transferred to the post-anesthetic care unit and from there to the neurosurgery unit.

## Data collection

Data from hospital, patient, outpatient charts and senior surgeon archives were reviewed for all group A cases, until 2004. Most patients kept regular Follow up and their digital information was available. Clinical consultations and neurological evaluations were performed at least 2 times a year for this group. After 2004 patients from group A were submitted to annual neurological clinical evaluation and brief filming of neurological status.

From August 2004 on, all patients were submitted to regular neurological evaluation and video recording in maximum 120-day intervals. For those patients (group B) the first evaluation was performed before surgery, just after referral. Many evaluations and video recordings were carried on during the surgery. Postoperative follow-ups with more detailed neurological exams and videos were performed postoperatively after 30, 60 and 120 days.

All patients were submitted to regular Magnetic Resonance Imaging (MRI), ranging from 1 to 6 times a year. Tumor volume calculations were based on the T1 and T2-weighted MRI, after gadolinium enhancement. Extent of tumor resection and residual tumor volume was measured in the 3rd or 4th month of postoperative MRI. We used the free trial version of the program 3D DOCTOR\* to calculate 2D and reconstruct a 3D volume for postoperative scan. We compared this method to the standard ellipsoid volume calculation, to assure accuracy of measurements. Although 1 and 2-year postoperative MR could confirm tumor resection, this information was not used. Examples of pre and postoperative MRI images are presented in Figure 1 (1A right frontal, 1B left frontal opercular and 1C left insular gliomas).

Clinical signs of high intracranial pressure were defined based on classical presentation (vomiting or headache or somnolence, papilledema, bradycardia, increased systolic blood pressure,...). Radiological signs of high intracranial pressure were defined based on the presence of at least two of the following criteria : lateral ventricle compression, midline shift, subfalcine herniation, transtentorial herniation.

## Tests, scales and scores

To allow comparison of the neurological findings at the various postoperative periods, the brief neurological exam videos were reviewed for all cases. The results were compared to our protocol and to the outpatient charts, to assure certainty of the results. The motor strength was measured on each limb, graded from 0 to 5 (MRC scale)<sup>[60;67]</sup>. Writing ability was also rated from 0 to 5. The language and memory function was briefly tested by the tasks of the mini-mental and modified mini-mental state examination<sup>[25;28]</sup>. For language grading the speech questionnaire was assessed with direct observation and testing of the patient<sup>[37]</sup>. Motor (fluency, articulatory, phonemic) and sensory (comprehension, semantic) speech abnormalities were also graded from 0 to 5. Patients in all groups and periods were submitted to the same testing protocol. Although extensive preoperative neuropsychological testing was available for all patients of group B (including WAIS III, Raven, MMPI) a comparison could not be performed between groups.

---

\* Vector-Based 3D Modeling, Imaging and Measurement Software, by Able Software Corp. gave us the permission, to use the free trial version and to mention it.

### Statistical analysis

For statistical analysis Student t-test, Wilcoxon test and Pearson's  $\chi^2$ -test/Fischer Exact Test were used, when indicated. For survival estimative Kaplan-Meier curves were calculated. The results are presented as mean  $\pm$  standard deviation. In this study, p value  $\leq$  0.05 was taken as statistically significant.

## 3. RESULTS

During the study period, a total of 82 patients were submitted to FAC procedure at the HBDF, 79 of those for the resection of a PSBT. Throughout this time, only 8 patients referred for FAC for an intraaxial lesion were considered not suitable to the procedure, because of severe sensory language abnormalities (4 cases), poor clinical status (2 cases) or uncertain radiological diagnosis (2 cases).

### Patient clinical and demographic profile

Demographic and clinical data are presented in Table 1. Sex distribution was similar between all groups. The mean patient age was  $39.3 \pm 12.6$ , ranging from 19 to 73 years old, not differing among the 4 groups. Most patients in all séries (79.7%) were residents of Distrito Federal.

The main presenting sign or symptom was recent seizure initiation or modification, manifested in 93.6% of all patients, and in all patients of group II. Recent seizure frequency or evolution to uncontrolled seizures were similar in all groups. The time passed since recent seizure onset or recent seizure pattern modification (for patients with prolonged history of seizures) was significantly larger in group II ( $p = 0.001$ ).

In forty patients the symptom that lead to clinical investigation and radiological diagnosis was a more recent focal deficit or a progressive headache. The time since the onset of symptoms that ultimately led to diagnosis was significantly shorter in group B ( $p < 0.001$ ). The frequencies of headache, motor deficit and motor or sensory speech deficits were similar between groups, but slowness of thought ( $p = 0.02$ ) and memory deficit ( $p < 0.001$ ) were significantly more common in group B (Table 1). Clinical and radiological signs of High Intracranial Pressure (HIP) were similar among the 4 groups.

Neurological Clinical status evaluated by the Karnofsky Performance Scale Index revealed that most patients in the séries (73.4%) were at the very good range (K = 90% or 100%), not needing any special care.

### Tumor Characteristics

Because of variable literature nomenclature and classification we defined tumor locations according to the most common reported eloquent áreas and functions: Left Frontal (non motor), Pre-motor and Motor Frontal, Left Frontal Operculum, Frontal-Parietal, Left Parietal, Temporal-Occipital and Insular. The distribution of tumor according to number of cases and size by each functional location is presented in Table 2. Mean tumor volume for all cases was  $51.2 \pm 48.7 \text{ cm}^3$ , generally similar between groups and periods. A higher proportion of cases of left Parietal tumors occurred for group I ( $p = 0.05$ ), while larger left Insular tumors occurred in group B ( $p = 0.001$ ). A large variability of tumor location and size occurred.

## Treatment Modalities

Due to characteristics such as multidisciplinary nature, organization involved and sequential evaluation, patients treated in group B were submitted to more complex and standard procedures (Table 3). More than 90% of patients enrolled in the study after 2004 were submitted to standard anesthetic drug procedure ( $p < 0.001$ ), by a neuroanesthesiologist of the multidisciplinary team ( $p = 0.002$ ). Continuous analysis of Somato-Sensory Evoked Potentials and Phase Reversal location of the Central Sulcus was available for 71.7% of patients in group B, against only 45.5% in the group A. On the other hand, 21.2% of patients operated in group A were submitted to a stereotactically guided procedure.

There was no difference in the indication for Radiotherapy and Chemotherapy among the 4 groups, which in part was explained by the similar histological findings (Table 4). A larger number of reoperations was naturally expected in the group A, due to its longer follow up ( $p = 0.04$ ).

## Tumor Type and Histological Results

The frequencies of Grade I and II Astrocytomas were similar in groups A and B, but some tendency towards a higher frequency in group I was observed ( $p = 0.08$ ) (Table 4). Malignant tumors made up almost half of the tumors. A higher frequency of the diagnosis of “transformation to Glioblastoma Multiforme” occurred in group B ( $p = 0.05$ ) and group I ( $p = 0.04$ ).

Twenty-seven previous biopsies were available and could be compared to the histological data in this series. Ten patients with suspected low grade lesions but presenting lesion enhancement or having recent onset of symptoms were submitted to evaluation by an independent second pathologist and by immunohistochemistry analysis. Five of those patients had P53 abnormalities and only 2 had high levels of Ki-67 immunostaining.

## Surgical Results

For all periods and groups, maximal surgical resection was intended. Mean tumor reduction was  $90.8 \pm 12.7\%$ , similar between all groups (Table 5). Mean residual tumor volume was  $7.7 \pm 18.9 \text{ cm}^3$ , also similar along the series. Gross-total and larger-than-90% reductions were achieved in 31.6% and 72.1% of cases, similar between groups and periods. The extent of resection between low grade and high grade tumors did not significantly differ among groups, ranging from the minimum mean resection of  $88.1 \pm 14.1\%$  for low grades in group A to  $94.3 \pm 10\%$  for High grades in group II.

## Clinical results

Clinical and radiological control of high intracranial pressure was obtained in all cases in which it was present, primarily due to the large decompression and tumor resection. Among previous deficits, the most suitable to recovery were motor (75%) and motor speech (61.3%) deficits, while memory was the least one (17.4%), not differing among periods and groups (Table 6). Patients in group B had better recovery and full recovery from sensory speech deficits ( $p = 0.01$ ) but presented higher incidence of postoperative motor deficits ( $p = 0.01$ ), probably related to some factors previously mentioned.

The control of refractory seizures was more significantly achieved in group B ( $p = 0.01$ ), but cessation of antiepileptic drug (AEDs) in all groups was observed in only 14.9% of epileptic patients.

The reported satisfaction with the procedure was high, despite technological issues reported previously. Similarly among groups, 89.9% of patients repeatedly reported satisfaction with the procedure and 86.1% would accept undergoing the same procedure again whenever necessary. No patient reported psychological trauma, anxiety or panic related to the surgery. The level of postoperative functionality was measured by the Schwab and England scale for activities of daily living. A satisfactory level was reached in 92.4% of patients, who could perform all or most activities of daily living in an independent manner.

The comparison of results among groups, based on functional location, is shown in Tables 7a and 7b. The analysis is much limited due to the great variability among groups, taking in account tumor size, laterality and number of cases. Despite all differences most functional results were similar, except for better memory recovery in parietal location for group II and motor worsening for insular gliomas in group B. These results might be explained, as shown in Table 2, by the small sample in parietal locations and larger tumor size for left side insular gliomas.

Overall, 50% of patients have remained free of tumor growth until February 2008. The number of deaths related to recurrences and malignant transformation, for the 4 groups, was much the same. This suggests that the treatment modalities applied by this series, based on maximal resection, adjuvant therapies and repetitive reinterventions, may lead to similar long term results.

Kaplan Meier survival curves were calculated for different clinical presentations, time periods, previous surgical history and histologies. The most significant results are presented in Figure 2. The longer survival curves seen for low grade gliomas are probably related to a protocol of multiple therapies including reoperations and adjuvant therapies.

## Complications

Only 2.5% of patients needed intubation or reversion to general anesthesia (Table 7), both cases the respiratory complication happening after a larger-than-80% tumor reduction. The pure fentanyl technique, more commonly utilized in group B, was significantly correlated to incidence of intraoperative focal seizures ( $p = 0.02$ ), usually of short duration and without prolonged cognitive dysfunction. Intraoperative seizures usually occurred during anesthetic infusion, before reaching the  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  dose in the first hour. The clinical treatment was either expectant or continuous cold saline cortical irrigation for 2 minutes. Fatigue or tiredness at the end of procedure was reported equally for 8.9% of patients, not influencing the extent of tumor resection.

Two patients developed Cranial Spinal Fluid (CSF) fistula and wound dehiscence needing focal surgical procedure and antibiotics. There were two cases of asymptomatic tumor bed clots, none requiring surgical evacuation. Five patients with large insular tumors developed intraoperative symptoms of lacunar ischemia, with acute onset motor deficit, not proportionate to surgical manipulation or topography. This higher incidence of ischemic events was related to the motor worsening observed in group B. There was one death (1.3%) within 30 days of operation, due to massive middle cerebral artery stroke and CSF fistula in a young woman with a large left insular tumor. The intraoperative ischemic stroke was diagnosed just after the craniotomy and dural opening, but before cortical mapping and tumor resection. Somato-Sensory Evoked Potential demonstrated severe loss of unilateral potentials

two minutes prior to an acute diffuse swelling. Bone flap was removed, internal decompression and duralplasty performed, instead of standard microsurgery for tumor resection.

Four patients presented deep venous thrombosis (2 evolved to pulmonary embolism), eight with respiratory or urinary infections during oncologic supplementary treatment, and two with cutaneous infection after multiple surgical procedures and treatments. One patient died of late opportunistic lung infection. Significant radiotherapy complications, including severe or multifocal radionecrosis and actinic encephalopathy, occurred each in 3.8% of cases, leading secondarily to death. The total of actinic complications was 13.4%, similar among periods and groups.

#### 4. DISCUSSION

The Modern theories of cerebral function localization are primarily based on observational data from patients with traumatic, ischemic, infectious, or iatrogenic cortical injuries<sup>[12;56]</sup>. The later introduction of intraoperative cortical study by electrical or chemical manipulation allowed cortical mapping, better understanding of cortical functions and revealed unknown large interindividual location variability<sup>[6;7;17;19;20;24;30;39]</sup>. The recent advances in functional neuroimaging techniques have provided new approaches into the functional organization of ECA<sup>[8]</sup>. Despite that, the “gold standard” in cortical and subcortical functional localization remains the cortical mapping by conscious sedation or awake craniotomy<sup>[8]</sup>.

The AC is not a uniform or standardized procedure, but variable in sedative agent regimen, monitoring method and resection technique. Some authors define the asleep-awake technique, with laryngeal mask and intraoperative wake-up procedure as awake craniotomy<sup>[27;41;57;63]</sup>. Most reports on AC inform the usage of multiple sedative and analgesic agents, usually the association of propofol and fentanyl<sup>[29;43;64]</sup>. The need for safer procedures and more cooperative patients stimulated the search for better anesthetic agents, being more rapidly reversible or causing less impact on consciousness. Dexmedetomidine, for instance, has been tested as a single or combined agent for AC, with promising results even for young and pediatric patients<sup>[2-4;41]</sup>. Regarding the surgical technique, some surgeons prefer to start resections from tumor borders, aided by stereotactic guidance<sup>[43]</sup>, others start in the most superficial cortical region<sup>[29]</sup>, some initiate removal in the most eloquent áreas<sup>[65]</sup>, while others avoid functionally mapped locations<sup>[56;64]</sup>.

The present séries provides detailed data and long follow up of cases, allowing a better understanding of results and future comparisons to FAC séries. In this study the surgical and anesthetic technique was standardized in simple terms: maximum resection, monitored by serial clinical evaluations in fully awake patients.

Overall, the mental-status abnormalities, headache and focal deficits reported in our séries are in accordance to the literature<sup>[16]</sup>. The very high incidence of seizures as an initial clinical manifestation, reported in this séries, is not explained by age or histological diagnosis, but might be related to the very close anatomical relation to eloquent brain áreas. It is known that for some locations such as temporal mediobasal or occipital lobe, epilepsy might be a prominent sign or even become intractable<sup>[26;59]</sup>. Since only 31.6% of patients were submitted to “Gross total” removal, and since no patient was submitted to surrounding brain tissue removal (epilepsy surgery), the achieved seizure control was acceptable (11 patients stopped refractory seizures and similarly 11 patients stopped antiepileptic medications).



Following the multidisciplinary study initiation, (group B) even without active case search, a change in patient characteristics occurred, mostly on parameter related to worse prognosis such as more recent onset of symptoms ( $p < 0.001$ ), worse mental status ( $p = 0.02$ ) and a tendency towards larger tumor volume ( $56.3 \pm 55.6 \text{ cm}^3$  versus  $44.1 \pm 36.4 \text{ cm}^3$  - Table 2). This variation probably meant a greater confidence for referral of more complex cases, but also meant an increase in the risk of motor worsening ( $p = 0.01$ )(Table 6).

Following the literature tendency<sup>[4;9;41;42]</sup>, we tried to improve anesthetic methods and intraoperative monitoring techniques. This change resulted in better testable, more alert patients, but elevated the incidence of intraoperative seizures ( $p = 0.02$ ). On the other hand, intraoperative anesthetic and surgical complications, such as seizures or fatigue, were not correlated to lesser extent of tumor removal or to greater incidence of postoperative deficits ( $p = 0.57$ ), probably due to its transitory nature and occurrence non-concomitant to the microsurgery manipulation.

We selected for this study only PSBT, allowing comparison of survival curves for low grade and high grade gliomas to recent published literature<sup>[33;44;51]</sup>. The results presented here are also similar to large surgical séries on benign and malignant gliomas, not related to EBA<sup>[40;52-55]</sup>.

The goal of maximum tumor resection was limited by critically functional áreas and vascular supply. Irrespective of previous surgical history or study period a similar mean 90% tumor volume reduction could be achieved. That might have impact in long term prognosis, which is still to be seen<sup>[31;32]</sup>.

For a better postoperative evaluation we choose a rating scale very similar to the Karnofsky classification, but more detailed regarding to activities of daily living<sup>[61]</sup>. The comparative pre and postoperative results were identical (73.4% and 74.6% respectively) for the 100% rating. This suggests that generally the FAC did not ad incapacities to the whole group. The comparison of clinical and surgical results to group A, more simple and not multidisciplinary, was not inferior, suggesting that FAC plus cortical mapping may have been enough by itself to prevent most deficits in EBA surgeries. The results of the multidisciplinary team approach (group B) more complex and standardized, in contrast were not superior, because they were correlated to higher incidence both of motor worsening and recovery. This study, however, is not a controlled one and, as groups are unmatched, the study can not compare groups or suggest if more complex procedures are really necessary. There is only one controlled study on AC and surgery under general anesthesia, surprisingly showing worse clinical and surgical results for the awake group<sup>[29]</sup>. In this study, time since clinical onset, tumor volume, more detailed tumor location, histology and other known factors are not fully reported. This data diverge from all other studies on AC in EBA<sup>[15;22;38;43;48]</sup>.

There are many topics to be studied and answers to be provided regarding surgery for brain tumors, especially PSBT in EBA: What are the risks in each specific EBA? What is the efficacy of each different technique (AC, asleep surgery with neurophysiologic monitoring, image guided surgery by functional imaging, surgery with intraoperative MRI imaging) to reduce risks and at what are the respective cost-benefits? What is the best association of techniques? Once obtaining some of those answers, it might be easier to elucidate more basic and complex issues, such as the role of aggressive citoreduction in the management of newly diagnosed and recurrent gliomas.

## 5. CONCLUSIONS

The results presented in this study indicate that FAC is effective and safe for the resection of PSBT in or near EBA, allowing a median tumor removal of 90%, clinical recovery in 40% of cases and offering a risk of neurological worsening of around 10%. This data suggest that FAC is effective as the main technique and in a multidisciplinary context, associated to a greater clinical and physiological monitoring. The previous history of craniotomy for PSBT did not influence outcome. This series can be used as the basis to build a prospective controlled study on FAC for PSBT, compared to general anesthesia and neurophysiologic monitoring or to intraoperative MRI.

## 6. ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would greatly like to thank Dr. Mark Bernstein for the medical and scientific assistance, Eliane Machado de Melo for the valuable help in speech assessment, and Dr. Kunio Suzuki and Dr Benicio Oton de Lima, previous chairmen of Unidade de Neurocirurgia of the Hospital de Base do Distrito Federal, for allowing and assisting the organization of this multidisciplinary team.

## REFERENCE LIST

- (1) Al-Homoud S, Purkayastha S, Aziz O, Smith JJ, Thompson MD, Darzi AW, Stamatakis JD, Tekkis PP: Evaluating operative risk in colorectal cancer surgery: ASA and POSSUM-based predictive models. *Surg Oncol* 2004; 13(2-3):83-92.
- (2) Almeida AN, Tavares C, Tibano A, Sasaki S, Murata KN, Marino R, Jr.: Dexmedetomidine for awake craniotomy without laryngeal mask. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(3B):748-750.
- (3) Ard J, Doyle W, Bekker A: Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003; 15(3):263-266.
- (4) Ard JL, Jr., Bekker AY, Doyle WK: Dexmedetomidine in awake craniotomy: a technical note. *Surg Neurol* 2005; 63(2):114-116.
- (5) Bampoe J, Laperriere N, Pintilie M, Glen J, Micallef J, Bernstein M: Quality of life in patients with glioblastoma multiforme participating in a randomized study of brachytherapy as a boost treatment. *J Neurosurg* 2000; 93(6):917-926.
- (6) Bello L, Acerbi F, Giussani C, Baratta P, Taccone P, Songa V, Fava M, Stocchetti N, Papagno C, Gaini SM: Intraoperative language localization in multilingual patients with gliomas. *Neurosurgery* 2006; 59(1):115-125.
- (7) Bello L, Gallucci M, Fava M, Carrabba G, Giussani C, Acerbi F, Baratta P, Songa V, Conte V, Branca V, Stocchetti N, Papagno C, Gaini SM: Intraoperative subcortical language tract mapping guides surgical removal of gliomas involving speech areas. *Neurosurgery* 2007; 60(1):67-80.
- (8) Berger MS, Hadjipanayis CG: Surgery of Intrinsic Cerebral Tumors. *Neurosurgery* 2007; 61([SHC Suppl 1]):279-305.

- (9) Berkenstadt H, Perel A, Hadani M, Unofrievich I, Ram Z: Monitored anesthesia care using remifentanyl and propofol for awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001; 13(3):246-249.
- (10) Blanshard HJ, Chung F, Manninen PH, Taylor MD, Bernstein M: Awake craniotomy for removal of intracranial tumor: considerations for early discharge. *Anesth Analg* 2001; 92(1):89-94.
- (11) Brell M, Conesa G, Acebes JJ: [Intraoperative cortical mapping in the surgical resection of low-grade gliomas located in eloquent áreas]. *Neurocirugia (Astur)* 2003; 14(6):491-503.
- (12) Bulsara KR, Johnson J, Villavicencio AT: Improvements in brain tumor surgery: the modern history of awake craniotomies. *Neurosurg Focus* 2005; 18(4):e5.
- (13) Cabantog AM, Bernstein M: Complications of first craniotomy for intra-axial brain tumour. *Can J Neurol Sci* 1994; 21(3):213-218.
- (14) Cedzich C, Taniguchi M, Schafer S, Schramm J: Somatosensory evoked potential phase reversal and direct motor cortex stimulation during surgery in and around the central region. *Neurosurgery* 1996; 38(5):962-970.
- (15) Danks RA, Aglio LS, Gugino LD, Black PM: Craniotomy under local anesthesia and monitored conscious sedation for the resection of tumors involving eloquent cortex. *J Neurooncol* 2000; 49(2):131-139.
- (16) DeAngelis LM: Brain tumors. *N Engl J Med* 2001; 344(2):114-123.
- (17) Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Taillandier L, Lopes M, Mitchell MC, Roche S, Muller JC, Bitar A, Sichez JP, Van ER: Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive séries of 103 patients. *J Neurosurg* 2003; 98(4):764-778.
- (18) Duffau H, Capelle L, Sichez JP, Bitar A, Faillot T, Arthuis F, Van ER, Fohanno D: [Preoperative direct cortical and sub-cortical electric stimulation during cerebral surgery in functional áreas]. *Rev Neurol (Paris)* 1999; 155(8):553-568.
- (19) Duffau H, Capelle L, Sichez N, Denvil D, Lopes M, Sichez JP, Bitar A, Fohanno D: Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomico-functional study. *Brain* 2002; 125(Pt 1):199-214.
- (20) Duffau H, Denvil D, Lopes M, Gasparini F, Cohen L, Capelle L, Van ER: Intraoperative mapping of the cortical áreas involved in multiplication and subtraction: an electrostimulation study in a patient with a left parietal glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73(6):733-738.
- (21) Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez JP, Van ER, Capelle L: Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two séries without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(6):845-851.
- (22) Ebel H, Ebel M, Schillinger G, Klimek M, Sobesky J, Klug N: Surgery of intrinsic cerebral neoplasms in eloquent áreas under local anesthesia. *Minim Invasive Neurosurg* 2000; 43(4):192-196.

- (23) Fadul C, Wood J, Thaler H, Galicich J, Patterson RH, Jr., Posner JB: Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. *Neurology* 1988; 38(9):1374-1379.
- (24) Farrell DF, Burbank N, Lettich E, Ojemann GA: Individual variation in human motor-sensory (rolandic) cortex. *J Clin Neurophysiol* 2007; 24(3):286-293.
- (25) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3):189-198.
- (26) Fried I, Kim JH, Spencer DD: Limbic and neocortical gliomas associated with intractable seizures: a distinct clinicopathological group. *Neurosurgery* 1994; 34(5):815-823.
- (27) Fukaya C, Katayama Y, Yoshino A, Kobayashi K, Kasai M, Yamamoto T: Intraoperative wake-up procedure with propofol and laryngeal mask for optimal excision of brain tumour in eloquent áreas. *J Clin Neurosci* 2001; 8(3):253-255.
- (28) Galasko D, Klauber MR, Hofstetter CR, Salmon DP, Lasker B, Thal LJ: The Mini-Mental State Examination in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1990; 47(1):49-52.
- (29) Gupta DK, Chandra PS, Ojha BK, Sharma BS, Mahapatra AK, Mehta VS: Awake craniotomy versus surgery under general anesthesia for resection of intrinsic lesions of eloquent cortex-A prospective randomised study. *Clin Neurol Neurosurg* 2007.
- (30) Haglund MM, Berger MS, Shamseldin M, Lettich E, Ojemann GA: Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. *Neurosurgery* 1994; 34(4):567-576.
- (31) Hentschel SJ, Sawaya R: Optimizing outcomes with maximal surgical resection of malignant gliomas. *Cancer Control* 2003; 10(2):109-114.
- (32) Keles GE, Lamborn KR, Berger MS: Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 2001; 95(5):735-745.
- (33) Lacroix M, bi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95(2):190-198.
- (34) Laws ER, Jr.: Radical resection for the treatment of glioma. *Clin Neurosurg* 1995; 42:480-487.
- (35) Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, Lillehei KO, Bernstein M, Brem H, Sloan A, Berger MS, Chang S: Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003; 99(3):467-473.
- (36) Laws ER, Shaffrey ME, Morris A, Anderson FA, Jr.: Surgical management of intracranial gliomas--does radical resection improve outcome? *Acta Neurochir Suppl* 2003; 85:47-53.
- (37) Lincoln NB: The speech questionnaire: an assessment of functional language ability. *Int Rehabil Med* 1982; 4(3):114-117.

- (38) Low D, Ng I, Ng WH: Awake craniotomy under local anaesthesia and monitored conscious sedation for resection of brain tumours in eloquent cortex--outcomes in 20 patients. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36(5):326-331.
- (39) Lucas TH, McKhann GM, Ojemann GA: Functional separation of languages in the bilingual brain: a comparison of electrical stimulation language mapping in 25 bilingual patients and 117 monolingual control patients. *J Neurosurg* 2004; 101(3):449-457.
- (40) Lynch JC, Camera L, Escosteguy C, Kislanov S, Pereira C, Berteli J: [Supratentorial low grade glioma in adults: an experience with 23 surgical cases]. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(2B):507-512.
- (41) Mack PF, Perrine K, Kobylarz E, Schwartz TH, Lien CA: Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16(1):20-25.
- (42) Manninen PH, Balki M, Lukitto K, Bernstein M: Patient satisfaction with awake craniotomy for tumor surgery: a comparison of remifentanyl and fentanyl in conjunction with propofol. *Anesth Analg* 2006; 102(1):237-242.
- (43) Meyer FB, Bates LM, Goerss SJ, Friedman JA, Windschitl WL, Duffy JR, Perkins WJ, O'Neill BP: Awake craniotomy for aggressive resection of primary gliomas located in eloquent brain. *Mayo Clin Proc* 2001; 76(7):677-687.
- (44) Nomiya T, Nemoto K, Kumabe T, Takai Y, Yamada S: Prognostic significance of surgery and radiation therapy in cases of anaplastic astrocytoma: retrospective analysis of 170 cases. *J Neurosurg* 2007; 106(4):575-581.
- (45) Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M: Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 1989; 71(3):316-326.
- (46) Ojemann GA: Individual variability in cortical localization of language. *J Neurosurg* 1979; 50(2):164-169.
- (47) Ojemann GA, Whitaker HA: Language localization and variability. *Brain Lang* 1978; 6(2):239-260.
- (48) Otani N, Bjeljac M, Muroi C, Weniger D, Khan N, Wieser HG, Curcic M, Yonekawa Y: Awake surgery for glioma resection in eloquent areas--Zurich's experience and review---. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005; 45(10):501-510.
- (49) Penfield W: Combined regional and general anesthesia for craniotomy and cortical exploration. Part I. Neurosurgical considerations. *Int Anesthesiol Clin* 1986; 24(3):1-11.
- (50) Pinaud M: [Evaluation of the cardiac risks in non-cardiac surgery in patients with heart failure]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002; 95 Spec 4(5 Spec 4):21-26.
- (51) Polin RS, Marko NF, Ammerman MD, Shaffrey ME, Huang W, Anderson FA, Jr., Caputy AJ, Laws ER: Functional outcomes and survival in patients with high-grade gliomas in dominant and nondominant hemispheres. *J Neurosurg* 2005; 102(2):276-283.
- (52) Salzman M: The natural history of low-grade gliomas; in: Apuzzo MLJNKJ>, (ed): *Benign Cerebral Glioma*, volume II. Thieme, 1995, pp 213-230.

- (53) Salcman M: Survival in glioblastoma: historical perspective. *Neurosurgery* 1980; 7(5):435-439.
- (54) Salcman M: Glioblastoma and malignant astrocytoma.; in: Kaye AH, Laws ERJ, (eds): *Brain tumors: An encyclopedic approach*. New York, Churchill-Livingstone, 2001, pp 449-477.
- (55) Salcman M, Scholtz H, Kaplan RS, Kulik S: Long-term survival in patients with malignant astrocytoma. *Neurosurgery* 1994; 34(2):213-219.
- (56) Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS: Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* 2008; 358(1):18-27.
- (57) Sarang A, Dinsmore J: Anaesthesia for awake craniotomy--evolution of a technique that facilitates awake neurological testing. *Br J Anaesth* 2003; 90(2):161-165.
- (58) Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, Wildrick DM: Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 1998; 42(5):1044-1055.
- (59) Schramm J, Aliashkevich AF: Surgery for temporal mediobasal tumors: experience based on a series of 235 patients. *Neurosurgery* 2007; 60(2):285-294.
- (60) Schreuders TA, Stam HJ: Strength measurements of the lumbrical muscles. *J Hand Ther* 1996; 9(4):303-305.
- (61) Schwab RS, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. Gillingham FJ, Donaldson MC, editors. *Third Symp.of Parkinson's Disease* , 152-157. 1969. Edinburgh, Scotland, E&S Livingstone. Ref Type: Conference Proceeding.
- (62) Serletis D, Bernstein M: Prospective study of awake craniotomy used routinely and nonselectively for supratentorial tumors. *J Neurosurg* 2007; 107(1):1-6.
- (63) Souter MJ, Rozet I, Ojemann JG, Souter KJ, Holmes MD, Lee L, Lam AM: Dexmedetomidine sedation during awake craniotomy for seizure resection: effects on electrocorticography. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007; 19(1):38-44.
- (64) Taylor MD, Bernstein M: Awake craniotomy with brain mapping as the routine surgical approach to treating patients with supratentorial intraaxial tumors: a prospective trial of 200 cases. *J Neurosurg* 1999; 90(1):35-41.
- (65) Toms SA, Ferson DZ, Sawaya R: Basic surgical techniques in the resection of malignant gliomas. *J Neurooncol* 1999; 42(3):215-226.
- (66) Tybor K, Komunski P, Ciechomska A, Majos A, Goraj B, Zawirski M: [Awake craniotomy and brain mapping for eloquent cortex in patients with supratentorial tumors: a preliminary report]. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37(1):89-98.
- (67) van der Ploeg RJ, Oosterhuis HJ, Reuvekamp J: Measuring muscle strength. *J Neurol* 1984; 231(4):200-203.
- (68) Whittle IR: The dilemma of low grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 Suppl 2:ii31-ii36.

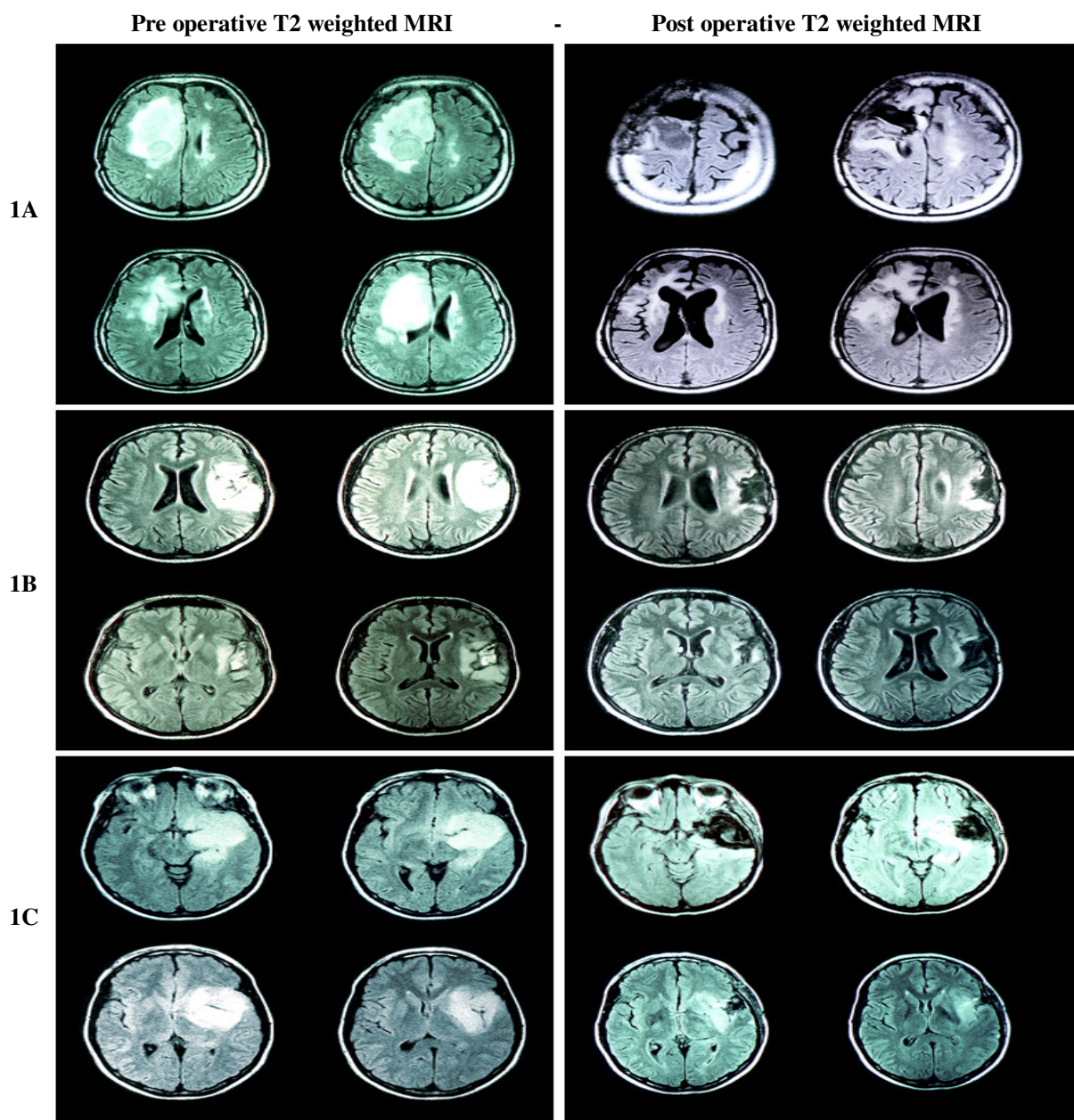
## FIGURES

**Figure 1 – Typical preoperative and postoperative magnetic resonance imaging (MRI) scans in 3 patients submitted to awake craniotomy with maximal resection of a brain lesion. Each patient developed mild intraoperative neurological dysfunction that limited the extent of resection. Good neurological recovery occurred after 2 weeks.**

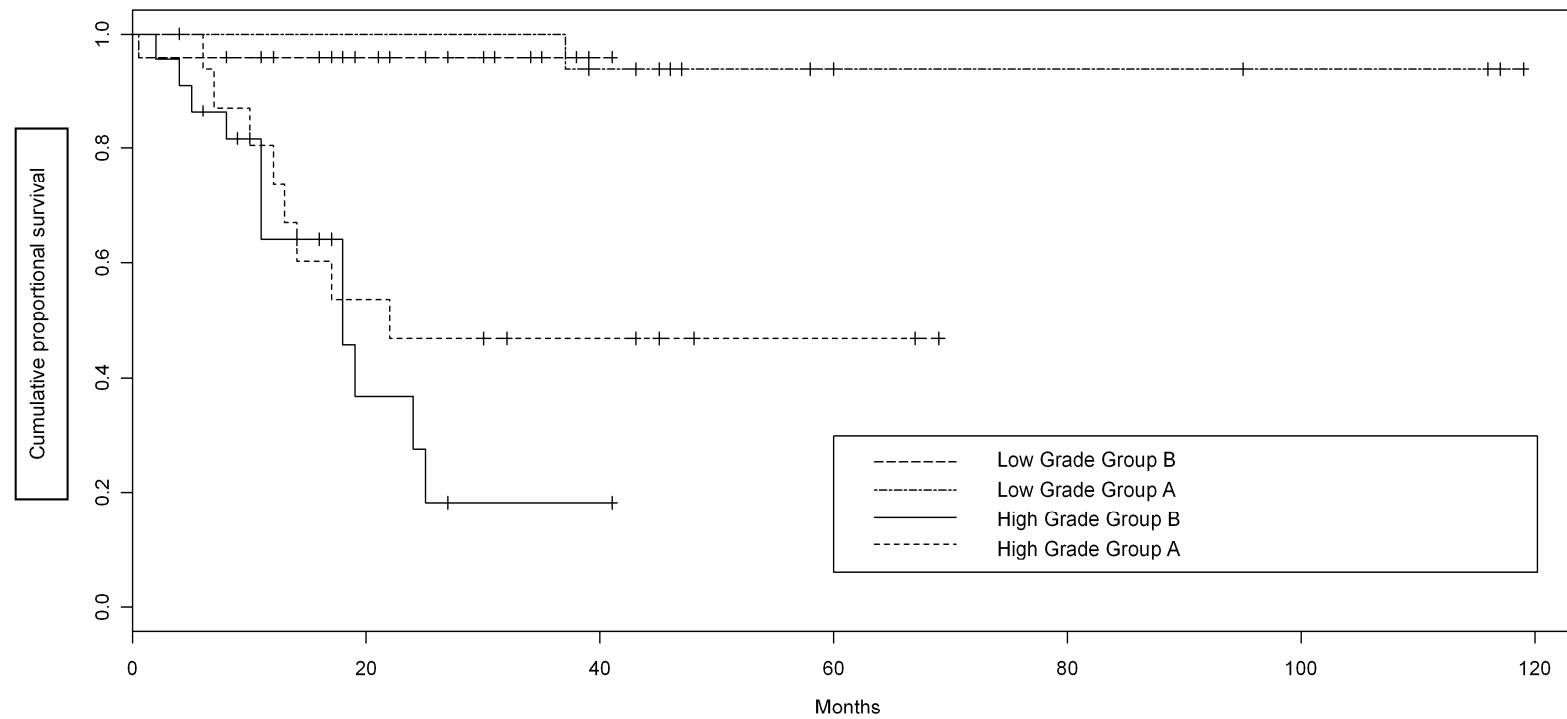
**A - Glioblastoma, transformed from a grade III astrocytoma. No MRI residual tumor growth at 10 months.**

**B - Grade 2 oligodendroglioma. No MRI residual tumor growth at 20 months.**

**C - Grade 2 astrocytoma; no MRI residual tumor growth at 18 months.**

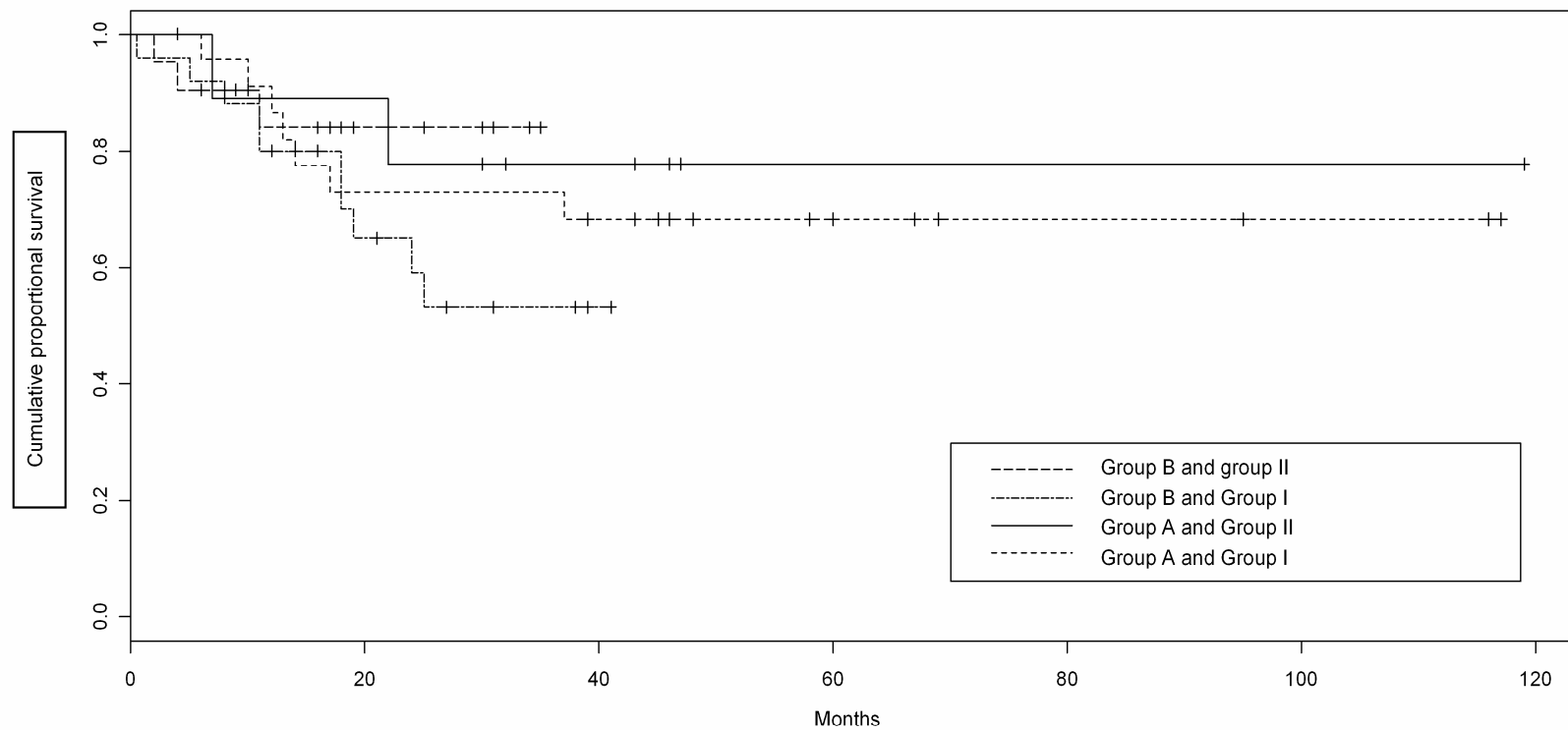


**Figure 2A – Line Graph showing the cumulative proportional survival (Kaplan-Meier curve) of patients with high grade gliomas (Grade III and Glioblastoma Multiforme) and low-grade gliomas (Grades I – II) over the follow-up, according to surgery period (Group A: before August 2004 – Group B: after August 2004) and previous oncological neurosurgical history (Group I: no previous craniotomy – Group II: previous craniotomy).**





**Figure 2B – Line Graph showing the cumulative proportional survival (Kaplan-Meier curve) of patients with high grade gliomas (Grade III and Glioblastoma Multiforme) and low-grade gliomas (Grades I – II) over the follow-up, according to surgery period (Group A: before August 2004 – Group B: after August 2004) and previous oncological neurosurgical history (Group I: no previous craniotomy – Group II: previous craniotomy).**



## TABLES

**Table 1 – Demographic and clinical features of 79 patients submitted to awake craniotomy, according to surgery period (Group A: before August 2004 – Group B: after August 2004) and previous oncological neurosurgical history (Group I: no previous craniotomy – Group II: previous craniotomy).**

Demographic and clinical features	GROUPS						All cases
	A	B	p	I	II	p	
Number of patients (%)	33 (41.8)	46 (58.2)		49 (62.0)	30 (38.0)		79 (100.0)
Male female ratio	2.3	1.0	.08	1.33	1.5	.80	1.4
Age (mean ± SD)	39.9 ± 11.1	38.9 ± 13.7	.52	41.2 ± 13.1	36.3 ± 11.3	.11	39.3 ± 12.6
Seizures (Past 3 years)	30	44	.39	44	30	.07	74 (93.6)
Uncontrolled seizures	5	15	.07	11	9	.45	20 (25.3)
Onset of recent seizures (months)	10.2	12.8	.10	7.9	17.5	.001	11.6
Onset of symptoms (months)	7.4	5.4	<.001	5.8	7.1	.14	6.3
Headache	13	11	.21	18	6	.22	24 (30.3)
Slowness of thought	10	26	.02	21	15	.53	36 (45.5)
Motor deficit	14	26	.21	23	17	.40	40 (50.6)
Speech sensory deficit	5	14	.11	11	8	.67	19 (24.0)
Speech motor deficit	12	19	.21	17	14	.29	31 (39.2)
Memory deficit	2	21	<.001	11	12	.09	23 (29.1)
High intracranial pressure – Clinical signs	8	15	.42	15	8	.70	23 (29.1)
High intracranial pressure – Radiological evident	11	20	.36	23	8	.07	31 (39.2)
Karnofsky 90-100%	24	34	.47	35	23	.44	58 (73.4)
Karnofsky 80-70%	9	12	.67	14	7	.52	21 (26.5)

**Table 2 – Location and volume of primary tumors in 79 patients submitted to awake craniotomy, according to surgery period (Group A: before August 2004 – Group B: after August 2004) and previous oncological neurosurgical history (Group I: no previous craniotomy – Group II: previous craniotomy).**

Localization and Volume (cm <sup>3</sup> m±SD)	GROUPS						All cases
	A	B	p	I	II	p	
Right side (%)	12 (36.4)	11 (23.9)	.23	15 (30.6)	8 (26.7)	.70	23 (29.1)
Left side (%)	21 (63.6)	35 (76.1)		34 (69.4)	22 (73.3)		56 (70.9)
Frontal – left	1	1	.81	0	2	.06	2 (2.5)
Volume	1.1	4.7		-	2.8 ± 2.6		2.8 ± 2.6
Frontal operculum – left	7	6	.33	8	5	.96	13 (16.4)
Volume	42.7 ± 38.0	87.1 ± 82.6		46.2 ± 33.6	90.5 ± 93.8		63.2 ± 64.0
Pre-motor/motor – right	5	4	.37	4	5	.24	9 (11.3)
Volume	23.8 ± 21.5	42.53 ± 33.1		24.2 ± 22.0	38.5 ± 31.6		32.1 ± 27.2
Pre-motor/motor – left	2	4	.66	3	3	.52	6 (7.5)
Volume	59.3 ± 44.7	48.3 ± 54.3		57.7 ± 59.9	46.2 ± 42.5		52.0 ± 46.9
Frontoparietal – right	2	1	.37	3	0	.16	3 (3.7)
Volume	10.0 ± 4.8	20.0		12.9 ± 7.4	-		12.9 ± 7.4
Frontoparietal – right	1	7	.07	6	2	.42	8 (10.1)
Volume	31.6	44.9 ± 21.8		48.5 ± 18.4	21.7 ± 24.8		41.8 ± 22.0
Parietal – left	5	5	.57	9	1	.05	10 (12.6)
Volume	64.7 ± 42.1	21.0 ± 11.0		46.0 ± 37.8	19.1 ± 18.1		42.8 ± 37.0
Temporooccipital – right	3	3	.67	4	2	.80	6 (7.5)
Volume	17.0 ± 9.7	23.1 ± 32.9		26.5 ± 25.2	7.3 ± 2.9		20.1 ± 21.9
Temporooccipital – left	1	5	.19	2	4	.13	6 (7.5)
Volume	81.9	28.8 ± 25.8		52.6 ± 41.3	30.2 ± 29.5		37.7 ± 31.6
Insula - right	2	3	.93	4	1	.39	5 (6.3)
Volume	79.9 ± 2.7	51.9 ± 17.3		70.0 ± 14.2	35.6		63.1 ± 19.7
Insula – left	4	7	.69	6	5	.58	11 (13.9)
Volume	65.5 ± 41.9	125.8 ± 66.2		121.8 ± 66.8	82.3 ± 59.7		103.88 ± 63.9
Total	33	46	.44	49	30	.18	79
Volume	44.1 ± 36.4	56.3 ± 55.6		53.4 ± 44.9	47.6 ± 54.8		51.2 ± 48.7

**Table 3 – Modalities of awake craniotomy, anesthetic procedures and supplementary treatments in 79 patients, according to surgery period (Group A: before August 2004 – Group B: after August 2004) and previous oncological neurosurgical history (Group I: no previous craniotomy – Group II: previous craniotomy).**

Treatment modality	GROUPS						All cases
	A	B	p	I	II	p	
Awake craniotomy (%)	11	11	.35	12	10	.39	22 (27.8)
Guided awake craniotomy	7	2	.01	6	3	.76	9 (11.3)
EP monitored			.45			.62	
Awake craniotomy	15	33	.01	31	17	.55	48 (60.7)
Only fentanyl	15	43	<.001	36	22	.98	58 (73.4)
Multiple rugs	18	3		13	8		21 (26.5)
Awake craniotomy neuroanesthesiologist	21	42	.002	38	25	.53	63 (79.7)
Other anesthesiologist	12	4		11	5		16 (20.2)
Radiotherapy	23	29	.53	34	18	.39	52 (65.8)
Chemotherapy	13	22	.45	18	17	.08	35 (44.3)
Reoperations	15	11	.04	15	11	.57	26 (32.9)

**Table 4 – Histological diagnosis in 79 patients submitted to awake craniotomy, according to surgery period (Group A: before August 2004 – Group B: after August 2004) and previous oncological neurosurgical history (Group I: no previous craniotomy – Group II: previous craniotomy).**

Histological diagnosis	GROUPS						All cases
	A	B	p	I	II	p	
Astrocytoma I or II (%)	12	13	.44	19	6	.08	25 (31.6)
Oligoastrocytoma low grade	0	2	.22	0	2	.06	2
Oligodendroglioma low grade	3	4	.95	4	3	.78	7
Other benign*	2	5	.45	3	4	.27	7
All low grade tumors	17	24	.95	26	15	.79	41 (51.8)
Astrocytoma III newly diagnosed	4	2	.19	4	2	.80	6
Astrocytoma III Transformation	2	1	.37	0	3	.02	3
Glioblastoma Newly diagnosed	7	12	.61	14	5	.22	19 (20.0)
Glioblastoma Newly Transformation	0	5	.05	1	4	.04	5
Oligoastrocytoma high grade	1	1	.81	2	0	.26	2
Oligodendroglioma high grade	1	0	.23	1	0	.43	1
Other malignant**	1	1	.81	1	1	.72	2
All high grade tumors	16	22	.95	23	15	.79	38 (48.1)

\* Ganglioglioma = 2, neurocitoma = 3, gliomatosis = 1, atypical gliosis = 1.

\*\* Gliosarcoma = 1, linfoma = 1

**Table 5 - Extent of surgical resection in 79 patients submitted to awake craniotomy, according to surgery period (Group A: before August 2004 – Group B: after August 2004) and previous oncological neurosurgical history (Group I: no previous craniotomy – Group II: previous craniotomy).**

	GROUPS						All cases
	A	B	p	I	II	p	
Residual volume (cm3)	4.7 ± 8.6	9.9 ± 23.6	.28	6.6 ± 13.2	9.5 ± 25.8	.65	7.7 ± 18.9
Volume reduction (mean %)	91.7 ± 12.3	90.2 ± 13.1		90.9 ± 12.0	90.6 ± 13.6		90.8 ± 12.7
Gross total reduction (%)	14	11	21	14	11	59	25 (31.6)
> 95% reduction	19	21	55	24	16	83	40 (50.6)
> 90% reduction	23	34	86	35	22	94	57 (72.1)
> 80% reduction	29	38	85	42	25	93	67 (84.8)
< 80% reduction	4	8	57	7	5	80	12 (15.1)

**Table 6 – Best clinical result obtained at first 6 months of follow up, before neurological changes secondary to the disease or the treatments , according to surgery period (Group A: before August 2004 – Group B: after August 2004) and previous oncological neurosurgical history (Group I: no previous craniotomy – Group II: previous craniotomy).**

Clinical results	GROUPS						All cases (%)
	A	B	p	I	II	p	
Follow up (mean±SD)	41.8 ± 31.1	19.5 ± 11.3		32.8 ± 27.8	21.4 ± 13.6		28.5 ± 24.1
Motor function							
recovery	11	19	.47	18	12	.77	30 (75.0)
complete recovery	6	11	.54	10	7	.75	17 (42.5)
same deficit	3	2	.39	3	2	.92	5 (12.5)
worsening	0	7	.01	4	3	.78	7 (8.9)
Sensory speech							
recovery	3	10	.01	9	4	.55	13 (57.9)
complete recovery	0	7	.01	4	3	.78	7 (36.8)
same deficit	2	3	.93	2	3	.29	5 (26.3)
worsening	0	3	.13	1	2	.29	3 (3.8)
Motor speech							
recovery	8	11	.97	13	6	.51	19 (61.3)
complete recovery	4	2	.19	4	2	.80	6 (19.4)
same deficit	2	3	.93	2	3	.29	5 (16.1)
worsening	2	6	.31	3	5	.13	8 (10.1)
Memory recovery	1	3	.48	2	2	.61	4 (17.4)
Memory worsening	1	4	.30	3	2	.92	5 (6.3)
Reduction of AEDs*	4	7	.69	4	7	.05	11 (14.9)
Memory worsening	1	10	.01	7	4	.90	11 (55.0)
Activities of daily living**							
100	19	19		21	17		38 (48.1)
90	10	11	.20	16	5	.76	21 (26.6)
80	2	12		8	6		14 (17.7)
Satisfied with the procedure	32	39	.20	44	27	.71	71 (89.9)
Would repeat the procedure	29	39	.59	41	27	.30	68 (86.1)

\* AEDs = Antiepileptic Drugs

\*\* According to Schwalb & England scale.

**Table 7a – Best clinical result obtained at first 6 months of follow up, according tumor location, surgery period and previous oncological neurosurgical history.**

Location	GROUPS						All cases (%)
	A	B	p	I	II	p	
<b>Clinical results</b>							
<b>Pre-motor motor</b>	<b>7</b>	<b>8</b>		<b>7</b>	<b>8</b>		<b>15</b>
Motor function							
recovery	3	4	.78	4	3	.44	7 (46.6)
worsening	0	1	.25	0	1	.25	1 (6.6)
Sensory speech							
recovery	0	1	.25	1	0	.20	1 (6.6)
worsening	0	0		0	0		0 (0.0)
Motor speech							
recovery	1	1	.91	1	1	.91	2 (13.3)
worsening	1	1	.91	1	1	.91	2 (13.3)
Memory							
recovery	0	1	.25	0	1	.25	1 (6.6)
worsening	1	0	.20	1	0	.20	1 (6.6)
<b>Frontal Operculum</b>	<b>7</b>	<b>6</b>		<b>8</b>	<b>5</b>		<b>13</b>
Motor function							
recovery	3	5	.12	4	4	.26	8 (61.5)
worsening	0	0		0	0		0 (0.0)
Sensory speech							
recovery	1	2	.41	1	1	.71	3 (57.9)
worsening	0	0		0	0		0 (0.0)
Motor speech							
recovery	4	3	.79	4	3	.72	7 (53.8)
worsening	0	2	.06	1	1	.71	2 (15.3)
Memory							
recovery	1	0	.25	1	0	.31	1 (7.6)
worsening	0	0		0	0		0 (0.0)
<b>Frontal Parietal</b>	<b>3</b>	<b>8</b>		<b>9</b>	<b>2</b>		<b>11</b>
Motor function							
recovery	2	5	.89	5	2	.15	7 (63.6)
worsening	0	1	.41	1	0	.51	1 (9.0)
Sensory speech							
recovery	0	3	.12	3	0	.23	3 (27.2)
worsening	0	0		0	0		0 (0.0)
Motor speech							
recovery	0	4	.06	3	1	.66	4 (36.3)
worsening	0	1	.41	1	0	.51	1 (9.0)
Memory							0
recovery	0	0		0	0		0 (0.0)
worsening	0	0		0	0		0 (0.0)

**Table 7b – Best clinical result obtained at first 6 months of follow up, according tumor location, surgery period and previous oncological neurosurgical history.**

Location	GROUPS						All cases (%)
	A	B	p	I	II	p	
<b>Clinical results</b>							
<b>Parietal</b>	<b>5</b>	<b>5</b>		<b>9</b>	<b>1</b>		<b>10</b>
Motor function							
recovery	2	1	.48	3	0	.38	3 (30.0)
worsening	0	0		0	0		0 (0.0)
Sensory speech							
recovery	2	2	.99	3	1	.15	4 (40.0)
worsening	0	0		0	0		0 (0.0)
Motor speech							
recovery	2	2	.99	4	0	.29	4 (40.0)
worsening	0	0		0	0		0 (0.0)
Memory							
recovery	0	2	.07	1	1	.05	2 (20.0)
worsening	0	0		0	0		0 (0.0)
<b>Temporal</b>	<b>4</b>	<b>8</b>		<b>6</b>	<b>6</b>		<b>12</b>
Motor function							
recovery	0	2	.17	0	2	.07	2 (16.6)
worsening	0	0		0	0		0 (0.0)
Sensory speech							
recovery	0	1	.35	0	1	.22	1 (8.3)
worsening	0	1	.35	0	1	.22	1 (8.3)
Motor speech							
recovery	0	0		0	0		0 (0.0)
worsening	0	1	.35	0	1	.22	1 (8.3)
Memory							
recovery	0	0		0	0		0 (0.0)
worsening	0	1		1	0	.22	1 (8.3)
<b>Insular</b>	<b>6</b>	<b>10</b>		<b>10</b>	<b>6</b>		<b>16</b>
Motor function							
recovery	1	2	.86	2	1	.86	3 (18.7)
worsening	0	5	.005	4	1	.31	5 (31.2)
Sensory speech							
recovery	0	2	.15	1	1	.70	2 (12.5)
worsening	0	2	.15	1	1	.70	2 (12.5)
Motor speech							
recovery	1	1	.70	1	1	.70	2 (12.5)
worsening	1	2	.86	1	2	.25	3 (18.7)
Memory							0
recovery	0	0		0	0		0 (0.0)
worsening	0	3	.07	1	2	.25	3 (18.7)



**Table 8 – Complications related to surgery, anesthetic procedure and supplementary treatments in 79 patients submitted to awake craniotomy, according to surgery period (Group A: before August 2004 – Group B: after August 2004) and previous oncological neurosurgical history (Group I: no previous craniotomy – Group II: previous craniotomy).**

Location	GROUPS						All cases (%)
	A	B	p	I	II	p	
<b>Clinical results</b>							
Reversion to general anesthesia/intubation	0	2	.22	1	1	.72	2 (2.5)
Seizures prior or after cortical mapping	3	14	.02	12	5	.41	17 (21.5)
Agitation or fatigue	2	5	.45	4	3	.78	7 (8.9)
Ischemic stroke							
Lacunar	0	5	.08	3	2	.58	5 (6.3)
Extensive (MCA)	0	1	.39	1	0	.43	1 (1.3)
Tumor cavity hematoma (nonsurgical)	1	1	.81	2	0		2 (2.5)
CSF fistula	0	2	.22	1	1	.72	2 (2.5)
Skin or bone flap infection	0	2	.2	1	1	.72	2 (2.5)
Clinical infection during							
Chemo or radiotherapy	3	5	.79	6	2	.42	8 (10.1)
Deep venous thrombosis or Pulmonary embolism	2	2	.73	2	2	.61	4 (5.1)
Radiation necrosis							
Focal	1	2	.76	2	1	.86	3 (5.8)
Multifocal or extensive	1	1	.81	1	1	.72	2 (3.8)
Diffuse atrophy	1	1	.81	2	0	.26	2 (3.8)

## CAPÍTULO 6

**ARTIGO:** *Efficacy of fully awake craniotomy for the resection of supratentorial primary brain tumors: brain functional location analysis.*

Este capítulo, apresentado em forma de artigo, refere-se ao estudo específico da casuística, com detalhamento dos resultados obtidos para cada localização funcional distinta. O objetivo principal está em definir se existem diferenças de resultados clínicos e cirúrgicos para diferentes localizações, de acordo com a eloquência e complexidade de cada área estudada.

### **EFFICACY OF FULLY AWAKE CRANIOTOMY FOR THE RESECTION OF SUPRATENTORIAL PRIMARY BRAIN TUMORS: BRAIN FUNCTIONAL LOCATION ANALYSIS**

**Article Type:** Standard submission

**Section/Category:** Technique Evaluation

**Keywords:** Eloquent brain area; Motor cortex; Frontal operculum; Parietal cortex; Temporal cortex; Awake craniotomy; Cortical stimulation; Brain mapping; Glioma; Primary brain tumor.

**Corresponding Author:** Dr. Luiz Claudio Modesto Pereira, M.D.

**Corresponding Author's Institution:** Hospital de Base do Distrito Federal

**First Author:** Luiz C Pereira, M.D.

**Order of Authors:**

Luiz C Pereira, M.D.;

Karina M de Oliveira, M.D.;

Gisele L L' Abbate, M.D.;

Ricardo Sugai, M.D.;

Joines A Ferreira, P.H.;

Luiz A C R da Motta , P.H.D.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Each brain area presents a different eloquence and different risks for surgery. It is not certain what the precise risks are or which resection degree is recommended to each of the main brain functional cortical and subcortical locations.

**OBJECTIVES:** Primary: to evaluate the surgical resection effectiveness and clinical outcomes in short and long terms, to each different functional location in a consecutive series of patients submitted to fully awake craniotomy (FAC) for the resection of primary supratentorial brain tumors (PSBT) near or in eloquent brain areas (EBA). Secondary: to evaluate the impact of previous surgical history on long term outcome.

**PATIENTS:** Seventy-nine patients submitted to FAC for the resection of PSBT near or in EBA, operated by the same surgeon, between March 1998 and October 2007, at the Hospital de Base do Distrito Federal. Seven functional locations were established according to the most recurrent ones in literature: Left Frontal (LF), Premotor-Motor Frontal (P-MF), Left Frontal Operculum (LFO), Frontal-Parietal (FP), Left Parietal (LP), Temporal-Occipital (TO), and Insular (In). The topography of all cases was also done according to stereotactic coordinates following the Talairach coplanar atlas. Distribution by location was LF = 2, P-MF = 15, LFO = 13, FP = 11, LP = 10, TO = 12, In = 16.

**METHODS:** Psychological assessment and selection was mandatory. The preferred anesthetic technique was intermittent opioid infusion (Fentanil 50 $\mu$ g – bolus infusion until minimum dose of 10 $\mu$ g/kg). Generous skin infiltration was performed in the beginning of the procedure. Functional Cortical Mapping with bipolar stimulation was performed in every case, and evoked potentials in 48 procedures.

**RESULTS:** Preoperative clinical data showed a lower incidence of convulsive status ( $p < 0.001$ ), lower Karnofsky frequency = 100% ( $p = 0.02$ ), higher incidence of slowness of thought ( $p = 0.01$ ) and motor speech deficit ( $p < 0.001$ ) in lesions in LFO location, lower frequency of radiological signs of intracranial hypertension (ICH) ( $p = 0.01$ ) and Karnofsky = 100% and 90% ( $p = 0.03$ ), and higher incidence of motor deficit ( $p = 0.002$ ) in FP location, higher frequency of sensory speech deficit ( $p = 0.05$ ) in the LP region, and higher frequency of radiological signs of ICH in In ( $p = 0.007$ ). The mean tumor volume was  $51.2 \pm 48.7 \text{ cm}^3$ , significantly bigger in the left insular location ( $103.8 \pm 63.9 \text{ cm}^3$ ). Grade I and II astrocytomas predominated ( $p < 0.001$ ) in the insular location, with lower frequency of gross-total and larger-than-90% resections ( $p < 0.001$ ), besides a higher frequency of postoperative motor deficits ( $p = 0.01$ ) and memory deficits ( $p = 0.04$ ). Fewer gross total resections were also achieved in FOE ( $p = 0.02$ ). More significant improvement in postoperative motor ( $p = 0.01$ ) and motor speech ( $p = 0.01$ ) occurred in LFO location, improvement in sensory speech ( $p = 0.05$ ) occurred in LP ( $p = 0.05$ ), and control of refractory seizures in In ( $p = 0.03$ ). Ischemic events occurred in 37.5% of the procedures in In ( $p < 0.001$ ), apparently related to the presence of compression of the Anterior Caudate Nucleus ( $p = 0.01$ ). Clinical complications were similar among locations.

**CONCLUSIONS:** FAC was effective and safe in all locations of the whole series, although there were different results in topography. Data suggest greater risks and lower rates of tumor resection of PSBT in LFO and In locations, probably due to greater eloquence or vascular complexity. Even so, there was a significant recovery of previous deficits. Smaller differences were observed in the other functional eloquent areas. Comparison to literature is complex due to a non-standardized nomenclature. We suggest standardization by means of stereotactic coordinates or of a precise location terminology associated to volume measurement.

**Key words:** eloquent brain area, motor cortex, frontal operculum, parietal cortex, temporal cortex, awake craniotomy, cortical stimulation, brain mapping, glioma, primary brain tumor.

## 1. INTRODUCTION

Eloquent brain areas (EBA) can be defined as areas directly related to identifiable neurological functions, which, when lesioned, lead to incapacitating neurological deficit<sup>(48)</sup>. To many authors, the main supratentorial eloquent areas are sensory-motor, language areas, visual cortex, hypothalamus and thalamus, internal capsule and basal ganglia<sup>(18;21;48)</sup>. To locate and preserve each EBA is vital in brain tumor surgery<sup>(9;25;28;35;52)</sup>. We now know that the classical anatomic concepts related to prediction of cortical location of specific areas by means of sulcal or vascular parameters have been superseded, mainly after the advance of functional neuroimaging knowledge, behavioral techniques and surgical discoveries<sup>(16;23;24;32-34)</sup>. On the other hand, functional organization and subcortical interconnection complexity in each EBA are fully recognizable<sup>(4;12;13;26;30;32;33;38)</sup>. Following this model, each EBA would run a specific risk, with different resection viabilities of primary brain tumors (PBT) or other lesions. The risks of permanent postoperative neurological sequel after procedures in EBA have been reported in extremely variable ways regarding the incidence of postoperative deficits, although these risks have been described according to each location<sup>(7;12;28;29;47;54)</sup>. Nevertheless, the mean risk and the normally acceptable percentage for tumor removal in each EBA are not known.

Fully awake craniotomy has a special value regarding EBA lesions, as it allows a broader tumor resection under continuous clinical monitoring, minimizing neurological deficits<sup>(5;9;10;46;50)</sup>. We describe a consecutive surgical series of fully awake craniotomy (FAC) for PBT in EBA topography, analysing data and results per functional location.

## 2. METHODS

### Patients

All patients submitted to FAC for the resection of PSBT near or in EBA, consecutively operated by the same surgeon between 1998 and 2007, at the Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) were included in this study. Thirty-three patients were operated between March 1998 and July 2004, before the total establishment of the multidisciplinary AC team, while 46 patients were operated between August 2004 and October 2007, with an AC team. The follow-up period was until February 2008.

We established seven functional locations according to the most common reported eloquent areas: Left Frontal (LF), Premotor-Motor Frontal (P-MF), Left Frontal Operculum (LFO), Frontal-Parietal (FP), Left Parietal (LP), Temporal-Occipital (TO), and Insular (In). To standardize locations and calculation of higher functional risk coordinates, we used the stereotactic system proposed by Talairach. All cases were reformatted and the stereotactic coordinates calculated according to Talairach's Co-Planar Atlas<sup>(49)</sup>.

Inclusion criteria were: typical radiological image of a supratentorial primary brain tumor, lesion near or at eloquent cortex or fiber bundle from this area. Exclusion criteria were: radiologically atypical imaging, lesions extending to thalamus, hypothalamus or brainstem,

lesions with diameter larger than 10 cm, patients unable to cooperate or with speech disturbance severe enough to avoid understanding explanations and commands, patients presenting Karnofsky performance lower than 70%<sup>(21)</sup>, patients classified as ASA 3 or 4<sup>(1:37)</sup>, and patients considered psychologically unstable.

This study was approved by ethics committee for research, of the Healthcare System of the Federal District Government (Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal). All patients or their legal representatives signed the informed consent for the procedure and the study.

## **Surgical and Anesthesia Technique**

**Local anesthesia:** we performed extensive local scalp, periosteal and muscle anesthesia, involving nerve branches, skin incision and whole hemisphericum (diluted solution of bupivacaine 0.07% and epinefrin 1:1.000.000). After bone flap removal, additional infiltration between dura mater layers was performed.

**Anesthetic procedure:** From March 1998 to February 2002 the preferred method for conscious sedation was the association of multiple drugs such as propofol and fentanyl or alfentanil, plus midazolam, usually in boluses. After February 2002, a single drug protocol was established, using only fentanyl boluses at slow increments of 50µg, every 5 minutes, until the minimum dose of 10µg/kg reached in one hour. The fentanyl dose was then adjusted to each surgery step requirements, according to the need for analgesia. The drug was usually repeated every hour in the dose of 1µg/kg until the end of the procedure. Except for occasional naloxone use for opioid reversion, prior to speech and memory testing, no other anesthetic drug was used.

**Craniotomy:** After 2002, all patients were fixed by tapping the head to a large fixed gel headrest. Standard large craniotomies, usually 8 cm in diameter, were performed, using trepanations and Gigli saws.

**Brain mapping:** Anesthetic infusion was discontinued or significantly reduced for cortical mapping. To define functional areas, every patient was submitted to bipolar cortical stimulation. We used standard 8 and 16 electrode subdural grids but also disposable bipolar electrodes. Cortical surface digital photos were taken prior to each mapping, until conclusion of the whole mapping. Stimulation parameters were classical, ranging from 1 to 8 mAmp of amplitude, 60 to 90Hz in frequency, 60 to 100 milliseconds of pulse duration, and 1 to 2 seconds of stimulation. The least intense stimulus enough to evoke a response or a functional block was registered and kept for topographical evaluation. Continuous scalp Somato-Sensory Evoked Potentials and Phase Reversal localization of the central sulcus were performed in 48 surgeries, while intraoperative EEGs were performed in 3 surgeries.

**Clinical monitoring:** After surgical resection started, a standardized clinical exam to check strength, sensibility, memory, attention, perception and speech was repeated at regular intervals. Since August 2004, clinical monitoring has been done systematically and continuously throughout the entire microsurgery procedure by the neurologist and/or neuropsychologist. There has been occasional assistance from speech therapist as well.

**Microsurgery:** The microsurgical resections were performed using standard techniques and instruments. Ultrasonic aspirators and intraoperative imaging were unavailable. Bipolar coagulation of sulcus and cortical crossing arteries was avoided. Tumor removal was performed to its maximal extent until the greatest achievable volume was reached without interfering in functionality or until there was a maximum 20% function loss (motor, speech or memory). Until August 2004 the decision to stop tumor resection was determined by the

surgeon, sometimes aided by the neurologist opinion. Since 2004, In all cases of deficit onset, the neurologist, the psychologist and the surgeon discussed the implications and future problems related to the eventual persistence of that deficit. The decision to stop was always interdisciplinary, based on team work.

### **Data collection**

Data from hospital, patient, outpatient charts and senior surgeon archives were reviewed for all cases. Patients operated before August 2004 kept regular follow-up, being examined each 6 months, and their digital information was available. From 2004 on, all patients were annually submitted to regular neurological evaluation and video recording. Patients operated after August 2004 were submitted to clinical neurological evaluation and video recording, in 120-day regular intervals. To these patients, the first evaluation was performed before the surgical procedure, just after referral. Many evaluations and video recordings were carried on during the surgery. Postoperative follow-ups with more detailed neurological exams and video recording were performed postoperatively after 30, 60 and 120 days.

All patients were submitted to regular Magnetic Resonance Imaging (MRI), ranging from 1 to 6 times a year. Tumor volume calculations were based on the T1 and T2-weighted MRI, after gadolinium enhancement. Extent of tumor resection and residual tumor volume was measured in the 3rd or 4th month of postoperative MRI. We used the free trial version of the program 3D DOCTOR\* to calculate 2D and reconstruct a 3D volume for postoperative scan. We compared this method to the standard ellipsoid volume calculation, to assure accuracy of measurements.

### **Statistical analysis**

For parametric and nonparametric analysis Student t-test and  $\chi^2$ -test/Fischer Exact Test were used. For multivariate analysis Pearson test was applied. For survival estimative, Kaplan-Meier curves were calculated. In this study, the results are shown as mean  $\pm$  standard deviation, and  $p \leq 0.05$  was considered statistically significant.

## **3. RESULTS**

During the study period, 37.9% of patients were submitted to FAC in PBTS, similar in all locations but LP, having only one report on previous craniotomy ( $p = 0.03$ ). Clinical and demographic data are presented in Table 1. There was no significant difference in age and sex distribution among the locations. Recent convulsive status or seizure pattern modification in the last three years occurred in 93.6% of the cases, being less frequent only in LFO ( $p < 0.001$ ). The mean time passed since recent seizure onset or seizure pattern modification (in patient with previous epilepsy) was 11.6 months, being significantly shorter in TO (4.9 months). The mean time passed since recent seizure onset, which eventually lead to radiological diagnosis, being deficit, headache or epilepsy, was 6.3 months, similar among locations.

Radiological signs of Intracranial Hypertension (ICH) were more frequent in In ( $p = 0.007$ ). Lower incidence of ICH occurred in FP ( $p = 0.01$ ). Neurological Clinical status evaluated by the Karnofsky Performance Scale Index revealed that the poorest performance range ( $K = 90\%$  to  $100\%$ ) with the lowest frequency of patients occurred in LFO and FP ( $p = 0.02$  and  $0.03$ , respectively). Slowness of thought ( $p = 0.01$ ) and motor speech deficit ( $p < 0.001$ ) occurred with more frequency in LFO, motor deficit in FP ( $p = 0.002$ ) and sensory speech deficit in LP ( $p = 0.05$ ).

Mean tumor volume in all locations was  $51.2 \pm 48.7 \text{ cm}^3$  (Table 2), significantly higher in left insula (mean  $103.8 \pm 63.9 \text{ cm}^3$ ) and smaller in LF (mean  $2.8 \pm 2.6 \text{ cm}^3$ ). Due to lower risk involved, we preferred electrophysiological monitoring regarding insular tumors ( $81.2\%$ ) ( $p = 0.05$ ). Three out of the six patients operated for right TO location presented memory deficit, one out of six presented sensory speech deficit and one presented motor speech deficit, although only two were left-handed. There was no difference among the locations regarding stereotactically guided craniotomies, anesthetic technique applied and the team's neuroanesthetist's intervention. Similarly, there was no difference among the locations regarding future adjuvant treatments, such as radiotherapy, chemotherapy and future re-operations.

Histological results per location are presented in Table 3. In the insular area, there was a predominance of Grade I and II Astrocytomas ( $p < 0.001$ ), whereas there was higher incidence of benign oligodendrogliomas in FP ( $p = 0.001$ ), and gliomas in LP ( $p = 0.02$ ). The mean tumor reduction volume achieved was  $90.8 \pm 12.7\%$  (Table 4), similar in all locations. Gross-total resection was not achieved in In ( $p < 0.001$ ), and it only occurred in one case in LFO ( $p = 0.02$ ). Resection greater than  $90\%$  was achieved in all cases in FP and LP ( $p = 0.005$  and  $0.007$  respectively), and in almost half of the cases in LFO and In ( $p = 0.02$  and  $0.001$  respectively).

A clinical and radiological control of intracranial hypertension was achieved in all locations, when present. Motor recovery was significantly more frequent in the LFO area ( $p = 0.05$ ), although there was also a similar tendency in FP ( $p = 0.06$ ) (Table 4). Generally speaking,  $21.5\%$  of patients totally recovered a previous motor deficit, regardless the location. Improvement in sensory speech ( $p = 0.05$ ), including a total improvement in sensory speech ( $p = 0.03$ ) was more frequent in LP. Improvement in motor speech was more present in LFO ( $p = 0.01$ ). Except for the Insular location, all the others presented the same indexes of postoperative worsening. Incidence of motor worsening (mainly slight) ( $p = 0.01$ ) and memory worsening ( $p = 0.04$ ) was significantly more common in In. Reduction of anticonvulsive drugs was similar in all locations. A better control of refractory seizures was observed in In ( $p = 0.03$ ).

The reported satisfaction with the procedure was similar in all locations ( $89.9\%$  repeatedly reported satisfaction and  $86.1\%$  would accept undergoing the same procedure if necessary). The level of postoperative functionality was measured by the Schwab and England scale for activities of daily living (S&E)<sup>(27;45)</sup>. To  $74.6\%$  of patients, the procedure reached a high functionality result ( $90\%$  to  $100\%$ ). Due to the higher incidence of postoperative motor deficit in In, more patients reported level of function in the range of  $80\%$  ( $p < 0.001$ ).

Only  $2.5\%$  of patients needed intubation (Table 5). Reversion to opioid (fentanyl) was more frequent in In ( $p = 0.01$ ), to better suit the level of consciousness ( $p = 0.01$ ). There were six intraoperative ischemic events ( $37.5\%$ ), exclusively in the insular location surgeries. Five patients presented acute onset motor and cognitive deficit, not proportionate to surgical manipulation or topography. In these cases, the procedure was interrupted without extra tumor

resection. In all the five cases, the postoperative imaging showed lacunar ischemia. In one patient, intraoperative massive ischemic stroke was diagnosed just after the craniotomy and dural opening, but before cortical mapping and tumor resection. Somato-Sensory Evoked Potential demonstrated severe loss of unilateral potentials two minutes prior to an acute diffuse swelling. Bone flap was removed, internal decompression and duraplasty performed, instead of standard tumor resection. For this case death occurred two weeks later. Major radiological differences between cases diagnosed with ischemia and the ones without ischemia after FAC in In are shown in Table 6. The only significant difference presented was a higher frequency of compression of the Anterior Caudate Nucleus, in cases of lacunar ischemia.

#### 4. DISCUSSION

Many factors hinder the understanding of surgeries of PBT in EBA. Initially, only one eloquent brain area grading system was broadly used<sup>(44)</sup>. This classification, however, does not differentiate areas of different complexities, such as motor and speech areas, and leaves out the insula as an eloquent area. Another problem is the lack of location standardization or precision in the surgery series in EBA. In most studies on speech mapping, the frontal locations more commonly referred to are: superior frontal gyrus or F1, medium frontal or F2, inferior frontal or F3, Broca's area, and frontal-operculum areas, posterior frontal, frontoparietal<sup>(2;4;42;47)</sup>. Also, it is known that different tumors and lesions have different patterns of growth and tissue invasion. The inclusion of meningeal, vascular and metastasis tumors<sup>(19;29;43)</sup>, for example, influence significantly the results, making comparisons impossible. Ideally, EBA surgery series should separate low-grade gliomas, which have slow growth, from grade II and IV gliomas, which grow fast and present compression effect. On the other hand, only a few big centers would have enough volume to report such casuistic, which would also be a source of bias.

In this study we comparatively assessed clinical and surgical results in FAC, regarding functional locations, with the advantage of some technique standardizations: the same surgeon and team, maximized resection being the objective, and main monitoring by means of serial clinical exam in fully awake patients. Our goal was not to create a functional area classification, but as we needed to properly separate areas according to their distinct and recognized functions, we proposed a simple division, with an accessible nomenclature. From the motor point of view, it was necessary to separate pure lesions, near sensory-motor cortex or FP, from other lesions located in supplementary motor area and in pre-motor areas, as these correlate to specific syndromes Regarding lesions involving speech, due to their high variability of location, we preferred an almost lobar delimitation, separating them into LFO, LP and TO. In our series, the symptomatic indications showed a clear correlation to the respective functional locations, suggesting a correspondence between proposed location and function.

In the P-MF location, the present series showed similar results to the ones described by Russel et al<sup>(40)</sup>, with higher frequency of preoperative motor and speech deficits, and higher frequency of greater-than 90% resection than gross-total in our casuistic. In the LFO location, our data are also similar to the ones described by Benzagmout et al and Duffau et al<sup>(4;11)</sup>, again with higher incidence of preoperative motor speech deficit and differences between the greater-than 90% resection and gross-total resection..



In the insular location, a high frequency of ischemic events occurred (37.5%), larger than some literature reports<sup>(15;22)</sup>, but in accordance with some other series<sup>(31)</sup>. We systematically followed the precepts, recommended by Yasargil<sup>(55)</sup>, of minimization of operculum retraction, caution during dissection of middle cerebral artery and avoidance to the coagulation of long perforators, but even so, we could not avoid vascular complications. The most severe form of ischemic complication, for example, occurred even before microsurgery, and it might have been related to spontaneous dissection or middle cerebral artery vasospasm. We do not know up to which point the lack of technology, such as ultrasonic aspirators, influenced this. On the other hand, the comparative evaluation of insula cases, with and without ischemia, the only significant difference was a higher presence of compression of the Anterior Caudate Nucleus, in cases complicated by ischemic event (Table 6). This information might suggest that some compression or stretching of lenticulostriate arteries<sup>(51)</sup>. In our series, the advantage of FAC in procedures of insular gliomas was to be able to precise the moment of ischemic event occurrence, resulting in the cessation of the procedure and taking the necessary neuroprotection measures. One option being analyzed was staged resection for lesions with great frontal component.

In FP location, the results were similar to the series under FAC<sup>(8)</sup>, and somewhat better than those under general anesthesia<sup>(19;53)</sup>. The location that results diverged more from literature<sup>(39)</sup> was LP, where there was no noticeable postoperative neurological worsening, but a significant improvement in the sensory speech deficit. Once more, the significant difference was in the low incidence of cases with gross-total resection in this series, whereas there was a high incidence of greater-than 90% resection.

A review of the major studies about resection of lesions or tumors in eloquent areas<sup>(6;7;9;14;20;28)</sup>, in speech<sup>(3;4;11;12;36;41;42;47)</sup>, pre-motor and motor<sup>(17;19;29;40;43;53;54)</sup>, somato-sensory<sup>(8)</sup>, and insular<sup>(15;22;31)</sup> is presented in Table 8.

Overall, the data suggest that resection of tumors in EBA, observing the functional monitoring or AC, is plausible in all eloquent locations, with acceptable degrees of neurological complications. It is important to recognize the risks regarding location and pathology.

In order to better evaluate topography, we reformatted the digital images of each one of the tumors, in order to calculate the stereotactic coordinates, according to Talairach. We weighted the data from patients who presented neurological worsening and we calculated the coordinates mean, as shown in Table 7. These coordinates might serve not only as an alert, but as a reference to a future eloquent area grading system.

## 5. CONCLUSIONS

The results presented in this study indicate that FAC is effective and safe for the resection of PSBT in or near EBA, but it presents different effectiveness of resection and risks according to each functional area. The location with higher probability of resection above 90% was LP, and the ones less viable for resection were In and LFO. Clinical improvement of previous deficit history predominated in LFO and LP locations, while the risk of neurological worsening occurred only in In. The eloquent grade and the vascular complexity of each area are probably correlated to these findings. The difficult task of comparing this study with the literature suggested similar results to the specific series. We suggest standardization by means of stereotactic coordinates and a precise location terminology associated to volume measurement.

## 6. ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Dr. Hugues Duffau for his scientific assistance, Eliane Machado de Melo for her assistance in language testing and speech therapy, and Drs. Kunio Suzuki and Benicio Oton de Lima, who have allowed the organization and continuation of the activities undertaken by the multidisciplinary group in fully awake craniotomy of the Hospital de Base do Distrito Federal.

## REFERENCE LIST

- (1) Al-Homoud S, Purkayastha S, Aziz O, Smith JJ, Thompson MD, Darzi AW, et al. Evaluating operative risk in colorectal cancer surgery: ASA and POSSUM-based predictive models. *Surg Oncol* 2004 Aug;13(2-3):83-92.
- (2) Bello L, Acerbi F, Giussani C, Baratta P, Taccone P, Songa V, et al. Intraoperative language localization in multilingual patients with gliomas. *Neurosurgery* 2006 Jul;59(1):115-25.
- (3) Bello L, Gallucci M, Fava M, Carrabba G, Giussani C, Acerbi F, et al. Intraoperative subcortical language tract mapping guides surgical removal of gliomas involving speech areas. *Neurosurgery* 2007 Jan;60(1):67-80.
- (4) Benzagmout M, Gatignol P, Duffau H. Resection of World Health Organization Grade II gliomas involving Broca's area: methodological and functional considerations. *Neurosurgery* 2007 Oct;61(4):741-52.
- (5) Blanshard HJ, Chung F, Manninen PH, Taylor MD, Bernstein M. Awake craniotomy for removal of intracranial tumor: considerations for early discharge. *Anesth Analg* 2001 Jan;92(1):89-94.
- (6) Brell M, Conesa G, Acebes JJ. [Intraoperative cortical mapping in the surgical resection of low-grade gliomas located in eloquent areas]. *Neurocirugia (Astur)* 2003 Dec;14(6):491-503.
- (7) Danks RA, Aglio LS, Gugino LD, Black PM. Craniotomy under local anesthesia and monitored conscious sedation for the resection of tumors involving eloquent cortex. *J Neurooncol* 2000 Sep;49(2):131-9.
- (8) Duffau H, Capelle L. [Functional recuperation after resection of gliomas infiltrating primary somatosensory fields. Study of perioperative electric stimulation]. *Neurochirurgie* 2001 Dec;47(6):534-41.
- (9) Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Taillandier L, et al. Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. *J Neurosurg* 2003 Apr;98(4):764-78.

- (10) Duffau H, Capelle L, Sichez JP, Bitar A, Faillot T, Arthuis F, et al. [Preoperative direct cortical and sub-cortical electric stimulation during cerebral surgery in functional areas]. *Rev Neurol (Paris)* 1999 Sep;155(8):553-68.
- (11) Duffau H, Capelle L, Sichez N, Denvil D, Lopes M, Sichez JP, et al. Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomico-functional study. *Brain* 2002 Jan;125(Pt 1):199-214.
- (12) Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Capelle L, Taillandier L. Contribution of intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways: a consecutive series of 115 patients operated on for a WHO grade II glioma in the left dominant hemisphere. *J Neurosurg* 2008 Sep;109(3).
- (13) Duffau H, Gatignol P, Denvil D, Lopes M, Capelle L. The articulatory loop: study of the subcortical connectivity by electrostimulation. *Neuroreport* 2003 Oct 27;14(15):2005-8.
- (14) Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez JP, Van ER, et al. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Jun;76(6):845-51.
- (15) Duffau H, Taillandier L, Gatignol P, Capelle L. The insular lobe and brain plasticity: Lessons from tumor surgery. *Clin Neurol Neurosurg* 2006 Sep;108(6):543-8.
- (16) Farrell DF, Burbank N, Lettich E, Ojemann GA. Individual variation in human motor-sensory (rolandic) cortex. *J Clin Neurophysiol* 2007 Jun;24(3):286-93.
- (17) Gupta DK, Chandra PS, Ojha BK, Sharma BS, Mahapatra AK, Mehta VS. Awake craniotomy versus surgery under general anesthesia for resection of intrinsic lesions of eloquent cortex-A prospective randomised study. *Clin Neurol Neurosurg* 2007 Feb 12.
- (18) Hamilton MG, Spetzler RF. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994 Jan;34(1):2-6.
- (19) Kombos T, Suess O, Ciklatekerlio O, Brock M. Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *J Neurosurg* 2001 Oct;95(4):608-14.
- (20) Kral T, Kurthen M, Schramm J, Urbach H, Meyer B. Stimulation mapping via implanted grid electrodes prior to surgery for gliomas in highly eloquent cortex. *Neurosurgery* 2006 Feb;58(1 Suppl):ONS36-ONS43.
- (21) Lacroix M, bi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001 Aug;95(2):190-8.
- (22) Lang FF, Olansen NE, DeMonte F, Gokaslan ZL, Holland EC, Kalhorn C, et al. Surgical resection of intrinsic insular tumors: complication avoidance. *J Neurosurg* 2001 Oct;95(4):638-50.

- (23) Lazar RM. Neuropsychological function and brain arteriovenous malformations: redefining eloquence as a risk for treatment. *Neurosurg Focus* 2001;11(5):e4.
- (24) Lazar RM, Marshall RS, Pile-Spellman J, Duong HC, Mohr JP, Young WL, et al. Interhemispheric transfer of language in patients with left frontal cerebral arteriovenous malformation. *Neuropsychologia* 2000;38(10):1325-32.
- (25) Low D, Ng I, Ng WH. Awake craniotomy under local anaesthesia and monitored conscious sedation for resection of brain tumours in eloquent cortex--outcomes in 20 patients. *Ann Acad Med Singapore* 2007 May;36(5):326-31.
- (26) Mandonnet E, Capelle L, Duffau H. Extension of paralimbic low grade gliomas: toward an anatomical classification based on white matter invasion patterns. *J Neurooncol* 2006 Jun;78(2):179-85.
- (27) Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gomez JB, Martinez-Sarries J, Bermejo F. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord* 1994 Jan;9(1):76-83.
- (28) Meyer FB, Bates LM, Goerss SJ, Friedman JA, Windschitl WL, Duffy JR, et al. Awake craniotomy for aggressive resection of primary gliomas located in eloquent brain. *Mayo Clin Proc* 2001 Jul;76(7):677-87.
- (29) Mikuni N, Okada T, Enatsu R, Miki Y, Hanakawa T, Urayama S, et al. Clinical impact of integrated functional neuronavigation and subcortical electrical stimulation to preserve motor function during resection of brain tumors. *J Neurosurg* 2007 Apr;106(4):593-8.
- (30) Mikuni N, Okada T, Nishida N, Taki J, Enatsu R, Ikeda A, et al. Comparison between motor evoked potential recording and fiber tracking for estimating pyramidal tracts near brain tumors. *J Neurosurg* 2007 Jan;106(1):128-33.
- (31) Neuloh G, Pechstein U, Schramm J. Motor tract monitoring during insular glioma surgery. *J Neurosurg* 2007 Apr;106(4):582-92.
- (32) Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 1989 Sep;71(3):316-26.
- (33) Ojemann GA. Individual variability in cortical localization of language. *J Neurosurg* 1979 Feb;50(2):164-9.
- (34) Ojemann GA, Whitaker HA. Language localization and variability. *Brain Lang* 1978 Sep;6(2):239-60.
- (35) Otani N, Bjeljac M, Muroi C, Weniger D, Khan N, Wieser HG, et al. Awake surgery for glioma resection in eloquent areas--Zurich's experience and review---. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005 Oct;45(10):501-10.
- (36) Picht T, Kombos T, Gramm HJ, Brock M, Suess O. Multimodal protocol for awake craniotomy in language cortex tumour surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2006 Feb;148(2):127-37.

- (37) Pinaud M. [Evaluation of the cardiac risks in non-cardiac surgery in patients with heart failure]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002 Feb;95 Spec 4(5 Spec 4):21-6.
- (38) Quinones-Hinojosa A, Ojemann SG, Sanai N, Dillon WP, Berger MS. Preoperative correlation of intraoperative cortical mapping with magnetic resonance imaging landmarks to predict localization of the Broca area. *J Neurosurg* 2003 Aug;99(2):311-8.
- (39) Russell SM, Elliott R, Forshaw D, Kelly PJ, Golfinos JG. Resection of parietal lobe gliomas: incidence and evolution of neurological deficits in 28 consecutive patients correlated to the location and morphological characteristics of the tumor. *J Neurosurg* 2005 Dec;103(6):1010-7.
- (40) Russell SM, Kelly PJ. Incidence and clinical evolution of postoperative deficits after volumetric stereotactic resection of glial neoplasms involving the supplementary motor area. *Neurosurgery* 2003 Mar;52(3):506-16.
- (41) Sakurada K, Sato S, Sonoda Y, Kokubo Y, Saito S, Kayama T. Surgical resection of tumors located in subcortex of language area. *Acta Neurochir (Wien)* 2007 Feb;149(2):123-30.
- (42) Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* 2008 Jan 3;358(1):18-27.
- (43) Sarmiento SA, de Andrade EM, Tedeschi H. Strategies for resection of lesions in the motor area: preliminary results in 42 surgical patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2006 Dec;64(4):963-70.
- (44) Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 1998 May;42(5):1044-55.
- (45) Schwab RS, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. Edinburgh, Scotland: E&S Livingstone; 1969 p. 152-7.
- (46) Serletis D, Bernstein M. Prospective study of awake craniotomy used routinely and nonselectively for supratentorial tumors. *J Neurosurg* 2007 Jul;107(1):1-6.
- (47) Signorelli F, Guyotat J, Isnard J, Schneider F, Mohammedi R, Bret P. The value of cortical stimulation applied to the surgery of malignant gliomas in language areas. *Neurol Sci* 2001 Feb;22(1):3-10.
- (48) Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986 Oct;65(4):476-83.
- (49) Talairach J, Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1988.
- (50) Taylor MD, Bernstein M. Awake craniotomy with brain mapping as the routine surgical approach to treating patients with supratentorial intraaxial tumors: a prospective trial of 200 cases. *J Neurosurg* 1999 Jan;90(1):35-41.

- (51) Ture U, Yasargil MG, Al-Mefty O, Yasargil DC. Arteries of the insula. *J Neurosurg* 2000 Apr;92(4):676-87.
- (52) Tybor K, Komunski P, Ciechomska A, Majos A, Goraj B, Zawirski M. [Awake craniotomy and brain mapping for eloquent cortex in patients with supratentorial tumors: a preliminary report]. *Neurol Neurochir Pol* 2003 Jan;37(1):89-98.
- (53) Weil RJ, Lonser RR. Selective excision of metastatic brain tumors originating in the motor cortex with preservation of function. *J Clin Oncol* 2005 Feb 20;23(6):1209-17.
- (54) Wu JS, Zhou LF, Tang WJ, Mao Y, Hu J, Song YY, et al. Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts. *Neurosurgery* 2007 Nov;61(5):935-48.
- (55) Yasargil MG, von AK, Cavazos E, Doczi T, Reeves JD, Roth P. Tumours of the limbic and paralimbic systems. *Acta Neurochir (Wien)* 1992;118(1-2):40-52.

## TABLES

Table 1 – Demographic and clinical features in 79 awake craniotomies, distribution by specific tumor locations.

Demographic features	Frontal Polar (left)	Premot/motor	Operculum	Frontal-Parietal	Parietal (left)	Temporal-occipital	Insula	TOTAL
<b>Clinical symptoms</b>								
Number of surgeries (%)	2 (2.5)	15 (18.9)	13 (16.4)	11 (13.9)	10 (12.6)	12 (15.1)	16 (20.2)	79 (100.0)
Male female ratio	1.0	3.3 (p = .06)	4.0 (p = .06)	0.4 (p = .09)	0.6	1.5	0.6	1.2
Mean ± (St dev) age	40.5 ± 14.8	39.7 ± 10.0	43.9 ± 13.2	37.3 ± 14.2	46.6 ± 14.2	34.9 ± 12.5	35.3 ± 11.1	39.3 ± 12.6
Seizures (Past 3 years)	2	14	9 (p < 0.001)	11	10	12	16 (p = .12)	74 (93.6)
Uncontrolled seizures	0	4	2 (p = .34)	2	3 (p = .64)	3	6 (p = .22)	20 (25.3)
Onset of recent seizures (months)	8.0	15.7	15.3	11.2	10.4	4.9	11.5	11.6
Onset of symptoms (months)	3.0	6.9	5.4	3.2	8.2	7.3	6.8	6.3
Headache	0	4	5 (p = .49)	3	3	3	7 (p = .20)	24 (30.3)
High intracranial pressure								
Clinical signs	0	4	5	1 (p = .08)	3	5	5	23 (29.1)
Radiological evident	0	4	5	1 (p = .01)	5	5	11 (p = .007)	31 (39.2)
Kamosfky 90-100%	2	12	7 (p = .02)	5 (p = .03)	7	11	14 (p = .12)	58 (73.4)
Kamosfky 80-70%	0	3	6 (p = .09)	6 (p = .03)	3	1 (p = .08)	2 (p = .12)	21 (26.5)
Slowness of thought	0	5	10 (p = .01)	5	4	4	8	36 (45.5)
Motor deficit	0	8 (p = .81)	9 (p = .13)	9 (p = .002)	4	2	7	40 (50.5)
Speech sensory deficit	0	1	3	3	5 (p = .05)	4	3	19 (24.0)
Speech motor deficit	1	4	11 (p < .001)	5	5	1	4	31 (39.2)
Memory deficit	1	1	5	2	4	5	5	23 (29.1)

**Table 2 – Side, volume and dimension of tumors in 79 awake craniotomies, according to specific tumor locations.**

<b>Location and Volume</b>	<b>Frontal Polar (left)</b>	<b>Premot/motor</b>	<b>Operculum</b>	<b>Frontal-Parietal</b>	<b>Parietal (left)</b>	<b>Temporal-occipital</b>	<b>Insula</b>	<b>TOTAL</b>
Right side	0 (0.0)	9 (19.1)	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)	6 (7.5)	5 (6.3)	23 (29.1)
Mean ± (St dev) Volume	0.0 ± 0.0	32.1 ± 27.2	0.0 ± 0.0	17.2 ± 12.9	0.0 ± 0.0	20.1 ± 22.0	63.1 ± 19.7	33.8 ± 27.3
Mean AP dimension	0.0 ± 0.0	3.8 ± 1.6	0.0 ± 0.0	2.9 ± 0.9	0.0 ± 0.0	4.0 ± 1.6	6.2 ± 0.4	4.2 ± 1.7
Left side	2 (2.5)	6 (7.5)	13 (16.4)	8 (10.1)	10 (12.6)	6 (7.5)	11 (13.9)	56 (70.8)
Mean Volume	2.8 ± 2.6	52.0 ± 46.9	63.2 ± 64.0	41.8 ± 22.0	42.8 ± 37.0	37.7 ± 31.6	103.8 ± 63.9	58.4 ± 53.6
Mean AP dimension	2.2 ± 0.3	4.7 ± 2.1	5.2 ± 1.5	5.1 ± 1.1	4.3 ± 1.4	4.8 ± 1.4	6.6 ± 1.4	5.1 ± 1.7
Both sides	2 (2.5)	15 (18.9)	13 (16.4)	11 (13.9)	10 (12.6)	12 (15.1)	16 (20.2)	79 (100.0)
Mean Volume	2.8 ± 2.6	40.0 ± 36.2	63.2 ± 64.0	35.1 ± 22.5	42.8 ± 37.0	28.9 ± 27.5	91.1 ± 56.6	51.2 ± 48.7
Mean AP dimension	2.2 ± 0.3	4.1 ± 1.8	5.2 ± 1.5	4.5 ± 1.4	4.3 ± 1.4	4.4 ± 1.6	6.5 ± 1.1	4.8 ± 1.8



**Table 3 – Histological diagnosis in 79 awake craniotomy surgeries, according to specific tumor locations.**

Treatment Modality	Frontal Polar (left)	Premot/motor	Operculum	Frontal-Parietal	Parietal (left)	Temporal-occipital	Insula	TOTAL
Astrocitoma I or II (%)	0	5	0 (p < .001)	4	1 (p = .08)	4	11 (p < .001)	25 (31.6)
Oligoastrocitoma Low Grade	1	0	1	0	0	0	0	2 (2.5)
Oligodendroglioma LG	0	4 (p = .01)	2	0	1	0	0	7 ((8.8)
Other benign *	1	0	2	3	0	1	0	7 (8.8)
All low grade tumors	2	9	5	7 (p = .39)	2 (p = .02)	5	11 (p = .12)	41 (51.8)
Astrocitoma III								
Newly diagnosed	0	0	2	1	1	2	0	6 (7.5)
Astrocitoma III								
Transformation	0	0	1	0	0	0	2	3 (3.7)
Glioblastoma								
Newly diagnosed	0	5 (p = .36)	3	3	4 (p = .22)	4	0 (p = .001)	19 (24.0)
Glioblastoma								
Transformation	0	1	1	0	1	0	2	5 (6.3)
Oligoastrocitoma High Grade	0	0	0	0	1	0	1	2 (2.5)
Oligodendroglioma HG	0	0	1	0	0	0	0	1 (1.2)
Other malignant **	0	0	0	0	1	1	0	2 (2.5)
All high grade tumors	0	6	8	4 (p = .39)	8 (p = .02)	7 (p = .44)	5 (p = .12)	38 (48.1)

\* Ganglioglioma = 2, neurocitoma = 3 , gliomatosis = 1, atypical gliosis = 1.

\*\* gliosarcoma = 1, linfoma =1.

**Table 4 – Surgical and clinical results obtained at first 3 to 6 months of follow up, according to specific tumor locations.**

Clinical results	Frontal Polar (left)	Premot/motor	Operculum	Frontal-Parietal	Parietal (left)	Temporal-occipital	Insula	TOTAL
Mean ± (St. dev) Follow up	22.5 ± 7.7	28.5 ± 28.8	25.4 ± 19.1	31.4 ± 30.3	22.4 ± 17.3	31.0 ± 20.5	32.0 ± 27.2	28.5 ± 24.1
Mean volume reduction (%)	100	91.8 ± 10.9	83.8 ± 16.9	97.0 ± 3.2	98.3 ± 2.3	95.5 ± 7.0	81.8 ± 15.2	90.8 ± 12.7
Gross total reduction	2	6 (p = .44)	1 (p = .02)	5	5 (p = .19)	6 (p = .14)	0 (p < .001)	25 (31.6)
> 90% reduction	2	11	6 (p = .02)	11 (p = .005)	10 (p = .0007)	10	7 (p < .001)	57 (72.1)
> 80% reduction	2	13	9 (p = .11)	11 (p = .04)	10 (p = .05)	11	11 (p = .06)	67 (84.8)
< 80% reduction	0	2	4 (p = .11)	0	0	1	5 (p = .06)	12 (15.1)
<b>Motor Function</b>								
Recovery	0	7 (p = .44)	8 (p = .05)	7 (p = .06)	3	2 (p = .08)	3 (p = .06)	30 (37.9)
Complete recovery	0	3	5 (p = .12)	3	2	2	2 (p = .30)	17 (21.5)
Same deficit	0	0	1	2	1	0	1	5 (6.3)
Mild worsening	0	0	0	1	0	0	3 (p = .01)	4 (5.9)
Moderate worsening	0	1	0	0	0	0	2 (p = .07)	3 (3.7)
<b>Sensory speech function</b>								
Recovery	0	1	2	3	4 (p = .05)	1	2	13 (16.4)
Complete recovery	0	0	1	1	3 (p = .03)	1	1	7 (8.8)
Same deficit	0	0	1	0	1	2	1	5 (6.3)
Mild worsening	0	0	0	0	0	0	1	1 (1.2)
Moderate worsening	0	0	0	0	0	1	1	2 (2.5)
<b>Motor speech function</b>								
Recovery	0	2	7 (p = .01)	4 (p = .32)	4 (p = .22)	0	2 (p = .20)	19 (24.0)
Complete recovery	0	0	2	2	1	0	1	6 (7.5)
Same deficit	1	0	2	1	1	0	0	5 (6.3)
Mild worsening	0	2	1	0	0	1	2	6 (7.5)
Moderate worsening	0	0	1	0	0	0	1	2 (2.5)
<b>Memory</b>								
Recovery	0	1	1	0	2	0	0	4 (5.9)
Worsening	0	1	0	0	0	1	3 (p = .04)	5 (6.3)
<b>ADL (Schwalb &amp; England)</b>								
100	1	8	7	5	4	8 (p = .15)	5 (p = .12)	38 (48.1)
90	1	6	1	4	4	3	2	21 (26.5)
80	0	1	2	1	2	1	7 (p < .001)	14 (17.7)
Satisfied with the procedure	2	15	12	10	10	12	10	71 (89.8)
Would repeat the procedure	2	14	13	10	9	11	9	68 (86.0)

\* AEDs = Antiepileptic Drugs.

**Table 5 – Complications related to surgery, anesthetic procedure and supplementary treatments in 79 awake craniotomies, according to specific tumor locations.**

Complication	Frontal Polar (left)	Premot/motor	Operculum	Frontal-Parietal	Parietal (left)	Temporal-occipital	Insula	TOTAL
Reversion to general anesthesia/intubation	0	0	1	0	0	1	0	2 (2.5)
Required opioid reversion	0	0	2	0	2	0	5 (p = .01)	9 (11.3)
Seizures prior or after cortical mapping	0	4	5 (p = .12)	3	2	1	2	17 (21.5)
Agitation or fatigue	0	0	2	0	1	2	2	7 (8.8)
Ischemic stroke								
Lacunar	0	0	0	0	0	0	5 (p < .001)	5 (6.3)
Extensive (MCA)	0	0	0	0	0	0	1 (p < .07)	1 (1.2)
Tumor cavity hematoma (nonsurgical)	0	0	0	0	1	0	1	2 (2.5)
CSF fistula	0	0	0	0	0	1	1	2 (2.5)
Skin or bone flap infection	0	2 (p = .008)	0	0	0	0	0	2 (2.5)
Clinical infection during								
Chemo or radiotherapy	0	1	0	2	2	2	1	8 (10.1)
Deep venous thrombosis or Pulmonary embolism	0	0	0	1	2	1	0	4 (5.0)
Radiation necrosis								
Focal	0	0	1	0	0	1	1	3 (3.7)
Multifocal or extensive	0	0	0	1	0	1	2 (2.5)	
Difuse atrophy	0	0	1	0	1	0	0	2 (2.5)

**Table 6 – Comparative clinical and radiological data from insular 16 insular cases, with (6cases) and without (10 cases) ischemic complications.**

CHARACTERISTICS	Intra-operative Ischemia	NO Ischemia	P value
Number	6	10	
Mean $\pm$ (St dev) Age	36.3 $\pm$ 11.9	34.8 $\pm$ 11.1	
Male/Female	0.5	1.5	.29
Time Since clinical onset (months)	7.3	6.4	
Radiological evident HIP	4	7	.88
Mean Karnofsky	88.3 $\pm$ 4.0	93 $\pm$ 6.7	
Number of previous surgeries	2	4	.85
Right side tumor	3	2	.21
Left side tumor	3	8	.21
Mean Tumor Volume (cm <sup>3</sup> )	83.4 $\pm$ 63.4	95.8 $\pm$ 55.2	
Anterior extension further than caudate nucleus	4	2	.06
Anterior-posterior dimension (cm)	6.7 $\pm$ 1.4	6.4 $\pm$ 1.1	
Frontal lobe invasion	6	7	.07
Temporal lobe invasion	3	8	.21
Hypothalamus compression	4	4	.29
Caudate compression	6	5	.01

**Table 7: Mean Sterotactic Coordinates for the major postoperative deficits, according to plotting into the Talairach Sterotaxic Atlas of Humman brain.**

Talairach Coordinates	Kind of Deficit	Motor	Speech Sensory	Speech Motor
Cranio-caudal				
Most superior		8	10	9
Most inferior		4	6	5
Antero-posterior				
Most anterior		C-D	C-D	C-D
Most posterior		F	F-G	F
Latero-mesial				
Most lateral		a-c	a-b	a-b
Most mesial		c-d	d	D

**Table 8 – Review of recent literature reports on surgeries for eloquent brain areas, analysis by specific location, resection result and late postoperative deficits.**

Author/ Year	Number of cases (Follow Up months)	Location	Lesion	Frontal Anterior	Premotor /motor	Frontal Operculum	Frontal- Parietal	Parietal (Left)	Temporal- Occipital	Insula	All Locations	Results (estimative)	Post operative Deficits - late
<b>Awake craniotomy</b>													
Bernstein 2007	610 (NR)	Supratentorial	Tumors					67?			610	(NR)	15.3% worse
Danks 2000	157 (NR)	Eloquent cortex	Tumors			31?	32	14	39?	3	157	57% GT	4% permanent
Duffau 2003	103 (NR)	Eloquent cortex	Low grade	28?	8?	7?		7	19	29?	103	44.2% GT	8.5% persistent
Meyer 2001	65 (18.5)	Eloquent brain	Gliomas {primary}			15	38	1		11	65	52% >90%	16.9% deficits (4.6% moderate)
Sanai 2008	250 (12.0)	Language site	Gliomas			151		61	186		250	59.6% GT	1.6% deficits
Duffau 2008	115 (6?)	Language áreas gliomas	Grade II	16	35?	13		7	20	14	115	83.0%GT or subtotal	2% persistent
Bello 2007	88 (3)	Language áreas lg x hg	Gliomas	10?	9?	11?		2	32	10	88	86.3% GT hg 52.2% GT lg	2.3% definite
Picht 2005	25 (NR) {16 only awake}	Language cortex	Tumors			9			16		16	100% GT	0% late deficits
Signorelli 2000	15 (9.9)	Language áreas	Malignant gliomas			1	1	4	8	1	15	100% GT	13% permanent aphasic aggravation
de Amorim 2008	12 (6)	language fields	lesions		4	4		2	2		12	66% GT	8.3% transient deficits 8.3% late deficits
Benzagmout 2007	7 (41.1)	Broca´s area	Grade II gliomas			7				7	42.8% GT	100% transient deficits	0% late deficits
Sakurada 2004	5 (NR)	Language area	Tumors			3		1	1		5	100% GT	0% late deficits
Duffau 2001	6 (3)	Somatosensory SI	Low grade				6				6	100% GT	0% late deficits
<b>Asleep surgery (or both)</b>													
Duffau 2005	111 (NR) {76 mapped - 73 awake}	Eloquent cortex	Low grade		42	9	19		11	30	73	34% to 68% GT+Subtotal	28.5 to 10.5% severe deficits
Gupta 2007	53 (3) {26 awake}	Eloquent Cortex {motor}	Intrinsic lesions		37?						26	47% GT AC 63% GT GA	23.0% worse (AC) 14.8% worse (GA)
Brell 2003	25 (6?) {21 awake}	Eloquent áreas gliomas	Grade II		11	6	1		1		21	64% GT or subtotal	20% persistent
Kral 2006	16 (20.4) {16 implanted grids}	Eloquent cortex	Gliomas			11		5			16	31.2% GT	No late deficits
Wu 2007	238 (NR) (118 DTI guided)	Pyramidal tracts	Gliomas		90		22		57	24		56.2%>90%	32% to 15% motor deficit
Kombos 2001	70 (NR)	Motor cortex	Lesions		32?		38?					74% to 33% GT	4.3% deterioration
Sarmento 2006	42 (3)	Motor cortex	Lesions		31?		3	3		5		90.4% GT	2.3% worsening
Mikuni 2007	40 (NR)	Pyramidal tract	Tumors		40?							NR	0% late deficits
Russell 2005	27 (6)	Pre-motor cortex	Gliomas		27							77.7% GT	7.4% worse
Weil 2005	17 (10.6)	Motor cortex	Metastasis		17?							100% GT	5.8% worsening
Neuloh 2007	73 (NR)	Insular	Gliomas							73		61.6% GT	9.5% motor deficit (ischemic)
Lang 2001	22 (3) {5 awake}	Insular	Gliomas							22 (13 left)		45.4%>90%	9 % persistent (ischemic)
Duffau 2006	42 (3) (170)	Insular	Low grade							42 (12 left)		73.8% GT or subtotal	7.1% late deficits (ischemic)

NR = Not Reported; NA = Not Applicable ; lg = low grade, hg = High grade, AC = awake craniotomy, GA = general anesthesia , DTI = Diffusion tensor imaging

## CAPÍTULO 7

***ARTIGO: Evolução do status neurológico após craniotomia com paciente plenamente acordado para ressecção de tumores cerebrais primários em área eloqüente: análise por localização tumoral.***

Este capítulo, apresentado em forma de artigo, descreve a evolução temporal de manifestações clínicas neurológicas na casuística, com detalhamento de acordo com as áreas funcionais. O objetivo principal é o de caracterização evolutiva das manifestações neurológicas, desde o pré até o melhor momento do pós-operatório, tentando elucidar qual percentual de pacientes tem recuperação por alívio de fenômenos mecânicos e quais por mecanismos ligados à plasticidade. Enfatiza também a segurança da técnica a longo prazo.

### **EVOLUÇÃO DO STATUS NEUROLÓGICO APÓS CRANIOTOMIA COM PACIENTE PLENAMENTE ACORDADO PARA RESSECÇÃO DE TUMORES CEREBRAIS PRIMÁRIOS EM ÁREA ELOQUENTE: ANÁLISE POR LOCALIZAÇÃO TUMORAL.**

#### **AUTORES**

**Nome:** Luiz Cláudio Modesto Pereira (autor principal)

**Endereço:** SHIN QI 9 Conj 02 Casa 08 Lago Norte Brasília DF

**CEP:** 71515-220

**Instituição:** Hospital de Base do DF

**Telefone:** 0 55 61 9970-5646

**Email:** luizpereira@ambr.com.br

**Nome:** Karina Maria Alécio de Oliveira

**Endereço:** SQS 212 Bl F Apt 605 Brasília DF

**CEP:** 70275-060

**Instituição:** Hospital de Base do DF

**Telefone:** 0 55 61 9974 2916

**Email:** karinaalecio@gmail.com

**Nome:** Gisele Leite L' Abbate

**Endereço:** SQS 110 Bloco H Apto 104 Asa Sul Brasília DF

**CEP:** 70373 080

**Instituição:** Hospital de Base do DF

**Telefone:** 0 55 61 8118 2222

**Email:** gisele\_la@mac.com / gisele\_labbate@yahoo.com.br / gilabbate@hotmail.com

**Nome:** Ricardo Sugai

**Endereço:** SHIS QI 19 Conj 1 Casa 8 Lago Norte Brasília DF

**CEP:** 71655-010

**Instituição:** Hospital de Base do DF

**Telefone:** 0 55 61 9649 4222

**Email:** hsugai@uol.com.br

**Nome:** Joines Aparecida Flor de Oliveira Ferreira

**Endereço:** SQS 105 Bl D Ap 201 Asa Sul Brasília DF

**CEP:** 70344-040

**Institution:** Hospital de Base do DF

**Phone:** 0 55 61 8165 5030

**Email:** joinesferreira@uol.com.br

**Nome:** Luiz Augusto Casulari

**Endereço:** CLINEN - SCN Quadra 1 Bloco F Ed. América Office Tower sala 1105 Brasília-DF

**Instituição:** Universidade de Brasília

**Telefone:** 0 55 61 3328 0228

**Email:** lacasulari@unb.br

## RESUMO

**CONTEXTO:** A craniotomia com paciente acordado tem papel fundamental no tratamento de tumores cerebrais localizados em áreas eloqüentes (AE). A evolução neurológica pós-operatória típica parece envolver o desenvolvimento de déficits neurológicos transitórios iniciais e uma boa recuperação ainda precoce, alcançando níveis de função além do status pré-operatório.

**OBJETIVOS:** Avaliar evolutivamente as funções motora e de fala, em quatro períodos distintos pós-craniotomia com o paciente acordado (CA) para a ressecção de tumores cerebrais primários (TCP) situados próximos ou em área eloqüente (AE), analisando resultados de acordo com as diferentes localizações funcionais.

**PACIENTES:** Setenta e nove pacientes operados por CA para a ressecção de tumores cerebrais primários, próximos ou em localização eloqüente, operados por um mesmo cirurgião, entre março de 1998 e outubro 2007 no Hospital de Base do Distrito Federal. Foram definidos quatro períodos de avaliação clínica: exame pré operatório imediato, exame na primeira semana de pós-operatório, exame após 1 mês de cirurgia e o melhor exame clínico alcançado entre 3 e 6 meses após o tratamento cirúrgico. A distribuição pelas sete localizações funcionais de acordo com as áreas mais relatadas na literatura foi: frontal anterior esquerda (FAE) = 2, pré-motora e motora frontal (PM-M) = 15, frontal opercular esquerda (FOE) = 13, fronto-parietal (FP) = 11, parietal esquerda (PE) = 10, temporo-occipital (TO) = 12 e insular (In) = 16.

**MÉTODOS:** A técnica anestésica predominante foi a de infusão de opióide de forma intermitente (fentanil 50µg – infusão em bolos, até dose mínima de 10µg/kg). Infiltração anestésica generosa do scalp, com bupivacaína, foi realizada ao início da cirurgia. Mapeamento cortical com estimulação bipolar foi realizada em todos os casos e potenciais evocados em 48 procedimentos.

**RESULTADOS:** Piora motora precoce ocorreu em 35,4% dos pacientes, mantendo-se sustentada por 1 mês em 11,3% dos casos e definitiva em 8,8%. Piora sensorial da fala ocorreu precocemente em 13,9% dos pacientes, mantendo sustentada por 1 mês em 6,3% dos casos e definitiva em 3,7%. Piora motora da fala ocorreu precocemente em 20,2% dos pacientes, mantendo-se sustentada por 1 mês em 11,3% dos casos e definitiva em 10,1%. As localizações FP e PM-M foram correlacionadas ao desenvolvimento de déficit motor transitório pós operatório, a TO e PE ao déficit sensorial de fala transitório e a FOE ao déficit motor de fala transitório ( $p = 0,01$ ). Os déficits motor e de linguagem tiveram lenta e parcial recuperação para lesões na ínsula. As curvas de evolução clínica indicam piora neurológica no pós-operatório imediato mas com recuperação precoce, no primeiro mês. A comparação com a literatura confirma as freqüentes anormalidades precoces, com grande variabilidade entre as localizações estudadas.

**CONCLUSÕES:** A CPA apresentou resultados similares de piora transitória e recuperação no primeiro mês pós-operatório para todas as localizações funcionais estudadas, exceto para In. A alta incidência de isquemias em In implicou em déficits mais prolongados ou permanentes. Nas demais localizações as evoluções foram similares. Estudos detalhados sobre diferentes mecanismos de compensação ou plasticidade envolvidos são necessários.

**Palavras-chave:** Área de linguagem; área cerebral eloqüente; córtex motor; craniotomia acordado; estimulação cortical; mapeamento cerebral.



## ABSTRACT

**CONTEXT:** Craniotomy with a fully awake patient plays a fundamental role in the treatment of brain tumors in eloquent áreas (EA). The typical postoperative neurological evolution seems to involve the development of initial transitory neurologic deficits and a good, yet precocious, recovery, reaching levels of functionality beyond the preoperative status.

**OBJECTIVES:** to evaluate motor and speech functions at four different times after the craniotomy with fully awake patient (AP) for resection of primary brain tumors (PBT) in or near eloquent áreas (EA), analyzing the results according to the different functional locations.

**PATIENTS:** Seventy-nine patients operated for the resection of primary brain tumors in or near eloquent áreas, under the AP technique. The patients were operated by the same surgeon in the period between March 1998 and October 2007, at the Hospital de Base do Distrito Federal. Clinical evaluation was done in four periods: immediately before the surgery, during the first week after the surgery, a month after the surgery, and the best clinical evaluation reached between three and six months after the surgery. The distribution of functional locations, according to the áreas most commonly mentioned in literature, was: left anterior frontal (LAF) - (two cases); pre-motor and motor Front (PM-F) - (15 cases); left frontal operculum (LFO) - (13 cases); Fronto-parietal (FP) - (11 cases); left parietal (LP) - (10 cases); temporo-occipital (TO) - (12 cases); and insular (In) - (16 cases).

**METHODS:** The predominant anesthetic technique was intermitent opioid infusion (Fentanil 50µg – bolus infusion until minimum dose of 10µg/kg). Generous skin infiltration with bupivacaine was performed in the beginning of the procedure. Functional cortical mapping with bipolar stimulation was performed in every case, and evoked potentials in 48 procedures.

**RESULTS:** A motor deficit occurred in 35.4% of the patients, being constant throughout a month in 11.3% of the cases, and permanent in 8.8% of them. Sensory speech deficit occurred precociously in 13.9%, being constant throughout a month in 6.3% of the cases, and permanent in 3.7%. Motor speech deficit occurred precociously in 20.2%, being constant throughout a month in 11.3% of the cases, and permanent in 10.1%. Locations FP and PM-F were correlated to the development of a transitory postoperative motor deficit; locations TO and LP, to a transitory sensory speech deficit; and location LFO, to a transitory motor speech deficit ( $p = 0.01$ ). Motor and speech deficits showed a slow and partial recovery in lesions in insular location. Clinical evaluation curves present an immediate postoperative neurologic deficit, but this deficit showed a precocious recovery in the first month. The comparison between these results and the literature confirms frequent precocious abnormalities, with a great variability among the locations studied.

**CONCLUSIONS:** FAP presented similar results of transitory deficit, and recovery in the first month after the surgery, in all functional locations studied, except in In. A high incidence of ischemic events in In resulted in more prolonged and permanent deficits. In the other locations the results were similar. Detailed studies on different mechanisms of compensation or plasticity are necessary.

**Key words:** Eloquent brain area; motor cortex; opercular cortex; parietal cortex; premotor cortex; temporal cortex; awake craniotomy; cortical stimulation; insula; glioma; brain mapping; primary brain tumor.

## 1. INTRODUÇÃO

A manipulação cirúrgica de áreas corticais eloqüentes é correlacionada com o desenvolvimento de déficits transitórios ou permanentes<sup>(5;7-9;16;18;27;29;30;34;38-40)</sup>. Poucas publicações versam especificamente sobre a ocorrência e evolução dos déficits, por área funcional ou técnica cirúrgica específica, para cirurgias em áreas eloqüentes<sup>(16;38-40)</sup>. Nas cirurgias dos gliomas e tumores cerebrais intrínsecos, os relatos sugerem que recuperação de déficits transitórios ocorra em 1 a 3 meses após a cirurgia<sup>(8;20;27;38;40)</sup>. Para gliomas na localização da área motora suplementar<sup>(16;40)</sup> e, de forma menos completa, para o lobo parietal<sup>(39)</sup>, operados sob anestesia geral, os aspectos descritivos e evolutivos dos déficits pós-operatórios foram bem estudados, demonstrando a transitoriedade das anormalidades focais, principalmente no primeiro mês.

Tendo em vista a evolução natural dos gliomas<sup>(36;41)</sup>, especialmente dos gliomas malignos, com progressão natural da doença e complicações inerentes aos tratamentos complementares, o conhecimento da evolução clínica torna-se fundamental, para diferenciar resultados distintos das manifestações neurológicas, correlacionando-as a eventos e tratamentos distintos. A craniotomia acordado (CA) tem hoje papel fundamental no tratamento dos tumores cerebrais acometendo áreas eloqüentes (AE)<sup>(26;30;34;49)</sup>, o que torna essencial o conhecimento da evolução dos principais déficits neurológicos, para as várias localizações funcionais, em pacientes tratados por esta técnica. Não existem publicações sobre a evolução clínica pós-operatória em CA para tumores em AE.

O objetivo do presente trabalho é o de demonstrar a evolução clínica dos déficits neurológicos, por área funcional, para uma série de pacientes submetidos a CA para ressecção de tumores cerebrais primários (TCP) em AE.

## 2. MÉTODOS

### Pacientes

Neste estudo foram incluídos todos pacientes submetidos à CA para ressecção de tumores cerebrais primários próximos ou em áreas eloqüentes, operados consecutivamente por um mesmo cirurgião entre 1998 e 2007, no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF). O período de seguimento foi até fevereiro de 2008.

Foram estabelecidas sete localizações funcionais de acordo com as áreas mais relatadas em literatura: frontal anterior esquerda (FAE), pré-motora e motora frontal (PM-M), frontal opercular esquerda (FOE), fronto-parietal (FP), parietal esquerda (PE), temporo-occipital (TO) e insular (In).

Os critérios de inclusão para CA foram: pacientes com imagem radiológica típica de tumor cerebral primário, cuja lesão fosse situada próxima a áreas eloqüentes ou no trajeto de fibras dessas áreas. Os critérios de exclusão foram: pacientes com imagens radiológicas atípicas para tumor cerebral primário, cuja lesão estendesse ao diencéfalo ou ao tronco encefálico ou cuja dimensão ultrapassasse 10 cm no maior diâmetro, pacientes não cooperativos ou incapacitados para adequada comunicação, aqueles com classificação de Karnofsky menor que 70%<sup>(21)</sup>, classificados pela classificação de estado físico ASA 3 ou 4<sup>(1;37)</sup> e portadores de psicopatias evidenciadas pelos testes neuropsicológicos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Todos pacientes ou seus representantes legais assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

### **Técnica cirúrgica e anestésica**

- **Infiltração anestésica:** Realizou-se infiltração anestésica extensa do couro cabeludo do hemicrânio envolvido, iniciando nas regiões de inervação principal. Foi utilizada solução anestésica de bupivacaína a 0,07%, associada a epinefrina (1:1.000.000). A infiltração entre os folhetos da duramater, foi realizada após término da craniotomia.
- **Procedimento anestésico:** Entre março de 1998 e fevereiro de 2002, a opção preferencial de sedação foi o uso de medicações múltiplas, predominando a associação propofol e fentanil ou alfentanil, associado ao midazolam. Após fevereiro de 2002, foi instituída técnica de analgesia lenta e progressiva com preferência para o uso de droga única em alta dose: fentanil em bolus de 50µg, a cada 5 minutos, até atingir a quantidade de 10 µg/kg, em uma hora. A dose de fentanil era então ajustada às necessidades de cada etapa da cirurgia, de acordo com o nível de analgesia necessário. A medicação era repetida na dose de 1µg/kg por vez, a cada hora, até o término do procedimento. Exceto por uso ocasional de naloxona, usualmente na reversão opiácea para melhor testagem de linguagem ou memória, nenhuma outra droga hipno-anestésica foi usada.
- **Craniotomia:** Após 2002, os pacientes passaram a ser fixados em almofada de gelatina, apenas com o uso de fitas adesivas. As craniotomias foram realizadas por trepanações e uso de serra de Gigli. O tamanho médio das craniotomias foi de 8 cm.
- **Mapeamento cerebral:** O uso do fentanil foi descontinuado ou reduzido para o mapeamento cortical. Para definição de áreas funcionais todos paciente foram submetidos à estimulação cortical bipolar, utilizando eletrodos em placa ou eletrodos bipolares. Fotos digitais eram obtidas a cada etapa do mapeamento. Os parâmetros de estimulação cortical foram clássicos, variando nas amplitudes entre 1 e 8mA, nas frequências de 60 a 100Hz, durações de pulso de 60 a 100 milisegundos, e tempos de estímulo de 1 a 2 segundos. A menor amplitude de estímulo suficiente para evocar resposta era registrada e mantida para avaliação topográfica. Realização contínua de potenciais evocados somato-sensitivos de escalpe e demonstração do sulco central através da técnica da reversão de fase foi realizado em 48 pacientes. Eletrencefalograma intraoperatório foi realizado em 3 pacientes.
- **Monitorização clínica:** Após iniciada a ressecção cirúrgica exame clínico padronizado de força, sensibilidade, memória, atenção, percepção e expressão de fala era repetido a intervalos regulares. Após agosto de 2004, a monitorização clínica passou a ser sistematizada e feita de forma contínua durante todo o ato de microcirurgia, pelo neurologista e/ou neuropsicólogo. Auxílio ocasional por fonoaudiólogo foi obtido.
- **Microcirurgia:** As ressecções microcirúrgicas foram realizadas por técnicas e instrumentos clássicos. Aspiração ultra-sônica e técnicas de neuronavegação intraoperatória não foram usadas. A coagulação por bipolar das artérias sulcais e corticais foi evitada ao máximo. A remoção tumoral foi realizada até o maior volume possível, sem interferir na funcionalidade, ou aceitando-se até o máximo de 20% de perda da função (motora, linguagem ou memória). A decisão multidisciplinar do limite da ressecção era baseada na impressão clínica do cirurgião, achados de imagem,

anormalidades evolutivas dos potenciais evocados ou cortico-estimulação e repercussão neurológica e funcional intra-operatória.

### **Coleta de dados**

Os dados dos prontuários hospitalares e ambulatoriais bem como os dos arquivos pessoais do autor foram revisados para todos os casos da série. Pacientes operados antes de agosto de 2004 (33 casos) foram conduzidos por equipe não multidisciplinar. Após 2004, a avaliação pré e intra-operatória foi multidisciplinar, incluindo neurofisiologia, neuropsicologia e neurologia. Todos pacientes foram submetidos a avaliação neurológica clínica seriada (e após 2004 também a filmagem digital) com exame do estado neurológico, de início no pré-operatório, seguindo-se no intra-operatório, 7°, 30°, 60°, 90° e 120° dias de pós-operatório. Após o 6° mês os pacientes mantiveram reavaliação a intervalos regulares máximos de 120 dias, continuamente, ininterruptamente. Varias avaliações e filmagens também foram realizadas no dia da cirurgia (durante a ressecção cirúrgica), bem como em outras datas, como após término da radioterapia e término da quimioterapia.

Foram definidos quatro períodos de avaliação clínica: exame pré operatório imediato, exame na primeira semana de pós-operatório (PO1), exame após 1 mês de cirurgia (PO2) e o melhor exame clínico alcançado entre 3 e 6 meses após o tratamento cirúrgico (PO3). Os dados de todos pacientes, referentes ao quadro motor, anormalidades de fala ou outros déficits focais, foram revisados extensamente, incluindo revisão das filmagens, protocolos e prontuários, até completa segurança da adequação e consistência dos achados. Os informes foram confrontados com a impressão dos familiares e pacientes. Os déficits foram classificados de acordo com as áreas funcionais operadas.

Tendo em vista que na história natural dos gliomas eventos secundários ao tratamento, à própria doença, ou a eventos clínicos, podem interferir substancialmente na evolução neurológica, foram excluídas manifestações neurológicas que não fossem diretamente relacionadas ao ato cirúrgico.

Todos os pacientes foram submetidos a exames de neuroimagem no pós-operatório por ressonância magnética (RM), realizada de 1 a 6 vezes ao ano, com contraste. Para as avaliações volumétricas foram utilizadas as seqüências T1 ou T2 pesado. A medida do volume residual tumoral e o grau de ressecção foram realizadas nos exames de RM obtidos entre 3 e 4 meses após o ato cirúrgico. O volume de ressecção tumoral foi calculado utilizando programa 3D Doctor, comparado com a aferição simples por diâmetros da lesão (cálculo de elipsóide).

### **Testes e escalas**

Para permitir comparação dos achados neurológicos nos 4 períodos de avaliação foi realizada reavaliação das filmagens do exame neurológico para todos os casos. Os resultados foram comparados ao protocolo de coleta de dados, aos prontuários médicos e aos arquivos pessoais do autor, para assegurar certeza dos dados. A força motora foi aferida em cada membro e graduada de 0 a 5 (escala MRC)<sup>(43;50)</sup>. A habilidade de escrita também foi graduada de 0 a 5 em escala similar. A linguagem e a função de memória foram avaliadas de forma breve pelas provas incluídas da avaliação pelo teste Mini-mental e no teste modificado de Mini-mental<sup>(15;17)</sup>. Para a avaliação de linguagem o questionário de linguagem de Lincoln<sup>(25)</sup> foi acessado diretamente por teste e observação direta do paciente. As anormalidades motoras (fluência articulatória e fonêmica) e sensoriais (compreensão,

semântica) foram também graduadas de 0 a 5. Pacientes em todos os grupos e períodos foram submetidos ao mesmo protocolo de testes. Embora uma extensa avaliação neuropsicológica tenha sido possível para todos os pacientes, após o ano de 2004 (WAIS III, Raven, MMPI) uma comparação não foi possível para pacientes operados antes desta data.

### **Análise Estatística**

Foram empregados os testes t de Student, de Wilcoxon, qui-quadrado e Fisher, quando indicados. Para análise multivariada foi utilizado teste de Pearson. Para estimativa de taxas de sobrevivência foi utilizado método de Kaplan-Meier. Os resultados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. Foi considerado como estatisticamente significativamente  $p \leq 0,05$ .

## **3. RESULTADOS**

Durante o período do estudo um total de 82 pacientes foi submetido a CA no HBDF, 79 dos quais para ressecção de TCP. Durante esse período, oito pacientes foram considerados não apropriados para o procedimento, devido a anormalidades significativas de linguagem (4 casos), estado clínico comprometido (2 casos) e incerteza de diagnóstico radiológico (2 casos).

As características clínicas e demográficas, achados histológicos e os aspectos volumétricos pré e pós-operatórios, por localização topográfica dos tumores, são apresentados na tabela 1. Somente os valores de análise estatística ( $p < \text{ou} = 0,05$ ) considerados significativos são apresentados nesta tabela. O número de cirurgias foram semelhantes entre as diversas localizações funcionais dos tumores, com exceção da localização frontal polar na qual foi realizada somente duas cirurgias. Houve tendência a predomínio de pacientes do sexo masculino nas localizações pré-motora/motora e opérculo frontal ( $p = 0,06$ ). Ocorreu diferença significativa entre as idades dos pacientes, apenas comparando as localizações parietal e ínsula ( $p = 0,03$ ). O início dos sintomas foi mais precoce na localização fronto-parietal, apenas se comparada à ínsula. A história de convulsão nos últimos três anos foi menos freqüente em localização opérculo frontal ( $p < 0,001$ ). A epilepsia de difícil controle foi igualmente presente em todas as localizações. A cefaléia e a clínica de hipertensão intracraniana ocorreram igualmente em todas as localizações. Manifestação radiológica de hipertensão intracraniana foi mais observada na ínsula ( $p = 0,007$ ) e menos freqüente em localização parietal esquerda ( $p = 0,01$ ). As freqüências de melhores desempenhos na escala de Karnofsky foram reduzidas para as localizações opérculo frontal ( $p = 0,02$ ) e fronto-parietal ( $p = 0,03$ ). A freqüência de desempenho entre 70 e 80% pela escala de Karnofsky foi maior para a localização fronto-parietal ( $p = 0,03$ ). O bradipsiquismo foi mais freqüente no opérculo frontal ( $p = 0,01$ ), o déficit motor na região fronto-parietal ( $p = 0,002$ ), o déficit sensorial de fala foi mais comum na parietal ( $p = 0,05$ ) e déficit motor de fala no opérculo frontal ( $p < 0,001$ ). O déficit de memória foi maior em opérculo frontal e temporo-occipital. O volume do tumor no pré-operatório foi menor nas localizações frontal polar e temporal-occipital. Após a cirurgia observou-se nítida diminuição do volume em todas as localizações em relação ao pré-operatório, não se notando diferença estatística para os volumes de ressecção e volumes residuais. A dimensão do tumor foi maior na ínsula. Em relação ao aspecto histológico observa-se que a relação de alto grau e baixo grau foi observado significativamente maior na localização parietal ( $p = 0,02$ ). O tempo de seguimento foi semelhante entre as diversas localizações.

A evolução das anormalidades motoras, durante os quatro períodos definidos, é apresentada na tabela 2. Os dados indicam o total de casos, por grau de força motora, por período. As diferenças comparativas entre os períodos tanto repercutem casos de melhora como de piora, por se tratar de total de casos para cada determinado grau de força. Para essa avaliação ficou claro a piora motora na primeira semana pós-operatória, com redução de casos com força 5 a 4 e aumento de casos com força 4 - e 3 , para as localidades PM-M, FP e In. Essa piora precoce teve recuperação no primeiro mês para as localizações PM-M e FP, mas não para ínsula, onde a recuperação foi parcial, estendendo-se por todos os períodos. Exceto pela ínsula, todas demais localizações correlacionaram-se com a melhora do déficit motor pré-operatório ( $p = 0,02$ ), sendo que 14 (35,0%) pacientes com déficit alcançaram recuperação motora plena, e 3 (7,5%) pacientes com déficit intenso alcançaram melhora parcial, a maioria no primeiro mês.

A evolução da função sensorial de fala (compreensão,semântica) é apresentada na tabela 3. Nas localidades TO e In ocorreu redução de casos com função normal e aumento de casos com alteração de mínima a moderada. A recuperação após 1 mês somente foi evidenciada para TO, sendo lenta e parcial a recuperação para In. Para as demais localizações ocorreu recuperação precoce de déficits pré-operatórios, com aumento do numero de casos de função normal e alteração mínima, de forma precoce, no primeiro mês.

A evolução da função motora da fala (fluência, articulatória, fonética) é apresentada na tabela 4. Discreta piora da função motora de fala, na primeira semana pós-operatória, ocorreu para regiões PM-M e TO, mas com recuperação rápida no primeiro mês. Ocorreu 1 caso de déficit moderado que progrediu para severo e permanente em FOE. Para a localização In ocorreu piora pós-operatória, com recuperação de metade dos casos no primeiro mês. Para o grupo todo a ocorreu tendência de melhora, com 63 pacientes alcançando função normal ou minimamente alterada ( $p = 0,07$ ), também precocemente.

A análise a partir dos extremos das funções avaliadas (motora e fala) parece demonstrar mais claramente as anormalidades evolutivas. Organizados de forma gráfica, a redução de casos de normalidade ou, o seu oposto, o aumento de casos de função com alteração severa, demonstra, de forma um pouco mais clara, os efeitos temporais. O gráfico apresentado na figura 1 demonstra a evolução neurológica clínica das funções motora e de fala (sensorial e motora), desde o pré-operatório até o melhor estado alcançado nos primeiros 6 meses de pós-operatório, utilizando estes extremos de funções. Neste gráfico as "funções normais" e as "funções significativas alteradas" estão representadas por percentual de casos. Neste gráfico há uma demonstração visual mais clara da piora neurológica transitória do pós-operatório imediato (PO1), com recuperação no primeiro mês (PO2).

Para melhor demonstração dos achados evolutivos desmembramos os dados de "função normal" e "significativamente alterada", por função e por localidade. O gráfico apresentado na figura 2 demonstra a evolução neurológica clínica para funções motora e de fala (sensorial e motora), pelo percentual de casos com normalidade de função, por localização funcional. As curvas situadas inferiormente indicam localidades com maior acometimento de determinada função (FP para função motora e FOE para fala motora). O gráfico apresentado na figura 3 demonstra a evolução neurológica clínica para funções motora e de fala (sensorial e motora), pelo percentual de casos com anormalidade moderada a severa de função, por localização funcional. Neste gráfico as curvas com maior ascensão ou distanciamento indicam localidades com sob maior risco funcional, ou seja, que apresentaram déficits pós-operatórios com acometimento daquela determinada função (FP e PE para função motora e FOE para fala motora).

#### 4. DISCUSSÃO

A definição de área cerebral eloqüente não é precisa. De forma simples AE são áreas diretamente relacionadas a uma função essencial, cuja ausência cause incapacidade significativa<sup>(48)</sup>. A avaliação de funções neurológicas em pacientes com TCP acometendo AE é assunto complexo. Como exemplo as manifestações deficitárias de lobo parietal podem incluir síndromes sensitivas, extinção sensitiva, déficits visuais, disfunção motora, Síndrome de Gerstmann (agnosia, confusão direita-esquerda, acalculia, agrafia), astereognosia, apraxia ideomotora, heminegligência, entre outras<sup>(39)</sup>, lesões da área motora suplementar podem gerar síndrome típica, com evolução característica em 3 estágios<sup>(23)</sup> e persistência de alterações de velocidade e estratégia<sup>(2)</sup>. As avaliações neuropsicológicas extensas, por outro lado, tem poder preditivo misto para localizar funções e limitações para localizar déficits<sup>(24)</sup>, além das limitações naturais da complexidade envolvida nos testes. Vários relatos citam os déficits associados na remoção de gliomas de AE<sup>(5;7;9;30;34)</sup>. O objetivo do presente estudo não era o de definir o risco de desenvolvimento de síndromes específicas em pós-operatório de TCP em AE. Optamos por uma avaliação simplificada de funções essenciais, como a motricidade e linguagem, para garantir a consistência dos dados coletados e para permitir uma comparação com grandes séries em cirurgias de TCP e, mais especificamente, em gliomas. Embora síndromes específicas causem limitações neurológicas também significativas, o objetivo foi o de uma avaliação comparativa das funções primárias, que causam impacto direto na qualidade de vida. De fato a maior objetividade de testagem para funções de linguagem e motora permitiu melhor avaliação seriada e acompanhamento. Já a baixa frequência dos déficits de memória e atenção e a inconsistência dos achados dos testes de memória, no pós-operatório, foram fatores limitantes e que motivaram a exclusão destes dados na análise.

A literatura não é padronizada quanto à nomenclatura para definição de AE. Como exemplo publicações sobre gliomas em áreas motoras de linguagem, ou correlacionadas com articulação da fala, incluem os giros frontal superior (F1), frontal médio ou (F2), e frontal inferior (F3), área de Broca, opérculo frontal, áreas frontais posteriores e áreas da transição fronto-parietal<sup>(3;4;42;46)</sup>. Optamos por uma estratégia de fácil comparação às demais casuísticas de grandes séries em gliomas, mas comparável às casuísticas específicas em CA e sobre TCP em AE. Adotamos como definição de área funcional as regiões funcionais, permitindo assim análise de função não localizacionista. Para esta série os déficits apresentados, principalmente nos primeiros 2 períodos da avaliação, tiveram correlação com as localizações funcionais. As anormalidades motoras foram mais significativamente encontradas nas localidades PM-M e FP, as sensoriais de fala em PE e TO e as motoras de fala em POE e PM-M. Para a localização Insular, tanto as funções motora como de linguagem, apresentaram algum grau de acometimento, o que necessita de considerações especiais. Uma alta frequência de eventos isquêmicos intra-operatórios (37,5%) ocorreu na insula, acima de alguns relatos<sup>(13;22)</sup>, embora em acordo com outros<sup>(32)</sup>. Apesar da técnica microcirúrgica ter sido seguida, com preservação de vasos e minimização de tração tecidual e coagulação vascular não se alcançou segurança e redução de complicações para a faixa esperada de 10%. De fato a falta de equipamentos, como aspiração ultrasônica e bipolar com irrigação, além da qualidade do instrumental microcirúrgico e óptico, pode ter sido fator associado para esta alta incidência de isquemias. Outra possibilidade estaria relacionada à habilidade cirúrgica, porém esta tenderia a repercutir em toda série e não apenas em um subgrupo. Os quadros isquêmicos ocorreram em sua maioria de forma abrupta e imprevisível, quase sempre em vaso diferente do sítio de manipulação cirúrgica. O exemplo mais claro disto foi a ocorrência de trombose da artéria cerebral média imediatamente após a abertura da dura mater, mas antes do mapeamento cortical

Não existe publicação específica sobre a evolução clínica pós-operatória em CA para TCP. Os relatos sobre CA para CTP citam, com nomenclatura diversa, a ocorrência de déficits breves, transitórios e permanentes, na sua maioria relatando a reversibilidade dos déficits a curto prazo<sup>(7;11;30;31;46;51)</sup>. Vários fatores contribuem para a dificuldade de comparação entre estes relatos, como diferenças no tempo de seguimento, protocolos de avaliação e modalidades de monitorização intra-operatória.

Neste aspecto a presente série tem como uniformização comparar cirurgias para localizações diferentes em uma série submetida a uma mesma equipe cirúrgica e técnica. Os resultados desta série sugerem que a despeito das diferentes funcionalidades envolvidas e, provavelmente diferentes plasticidades envolvidas, nas AE, a evolução usual após manipulação e ressecção por CA para TCP seja de piora transitória em até 50% dos casos, com recuperação precoce, ainda no primeiro mês. Estes dados estão de acordo com os relatos recentes em CA. A tabela 5 demonstra os relatos de déficits transitórios e permanentes nas séries sobre CA para lesões em AE. De acordo com esta revisão a ocorrência de piora precoce é extremamente variável, oscilando de 10 a 100%. Apenas 2 publicações citam de forma clara a ocorrência de déficits prolongados, de duração de 1 mês ou superior mas de resolução antes de 6 meses. Os dados na tabela 5 ainda assim demonstram de forma clara a evolução de piora precoce em um percentual significativo de pacientes com recuperação substancial antes de 3 a 6 meses.

Uma hipótese explicativa para transitoriedade dos déficits e para a recuperação funcional em cirurgias sobre AE é que um recrutamento de circuitos funcionais vizinhos ou distantes tenha ocorrido previamente, o que permitiria a manipulação da área eloqüente e a ressecção tumoral<sup>(6;10;12;27;52)</sup>. Por outro lado existem relatos de que tecido ainda funcional seja encontrado em alguns tumores localizados em AE<sup>(33;47)</sup>. Tanto o remodelamento como deslocamento das áreas eloqüentes, por TCP, estão bem descritos<sup>(14;19;35;45;52;53)</sup>. Este contexto de mudança morfofuncional é que permite a realização da CA e a ressecção substancial de tumores em AE. Presume-se que a técnica de CA auxilie na preservação da função, se respeitados os limites funcionais e interrompido o procedimento em tempo. O desenvolvimento de déficits transitórios também poder ser correlacionados a fatores como tração de fibras, edema, mudança de perfusão vascular ou bloqueio funcional, assim como a recuperação pode estar relacionada a recuperação de circuitos compensatórios ou a indução de alterações plásticas como reorganização sináptica e a facilitação de mecanismos de neurotransmissão<sup>(10)</sup>. Não é claro, no entanto, além do próprio aspecto de localização, que outros fatores influenciam e qual grau de alteração da plasticidade está envolvido.

O impacto dos déficits persistentes (após 6 meses) na curva de sobrevivência a longo prazo, de acordo com a redução de funcionalidade aferida pela escala de Schwab e England (scale for activities of daily living - ADLS)<sup>(28;44)</sup> é apresentado na figura 4. As curvas nesta figura demonstram diferença evolutiva significativa entre pacientes com funcionalidade preservada e aqueles que apresentam seqüelas mesmo leves. A análise, no entanto, é limitada por se tratar de uma única variável. A comparação entre a ocorrência de déficits pós-operatórios e fatores prognósticos como idade, estado clínico, volume tumoral e laudo histológico são objetivo de outra publicação, desta mesma casuística.



## 5. CONCLUSÕES

Estes achados indicam que após a ressecção de TCP em AE, pela técnica de CA, a evolução pós-operatória esperada seja a de agravamento das funções relacionadas à eloqüência da região, porém com recuperação precoce, ainda no primeiro mês. A comparação entre áreas funcionais demonstrou significativa variabilidade entre as localizações estudadas. Para a localização insular a maior incidência de isquemias limitou a comparação com as demais áreas funcionais. Estes aspectos devem ser levados em consideração na avaliação de resultados cirúrgicos, em séries com seguimento limitado. Estes resultados podem auxiliar para a explanação dos possíveis eventos e evolução pós-operatória esperada para pacientes candidatos a cirurgia pela técnica. Estudos sobre mecanismos compensatórios e plásticos envolvidos na restauração pós-operatória das funções eloqüentes são necessários.

## 6. AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à Eliane Machado de Melo, pela assistência e reavaliação fonoaudiológica, ao Dr. Kunio Suzuki e Dr Benicio Oton de Lima, chefes da unidade de neurocirurgia do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), por permitirem a organização do grupo multidisciplinar de tratamento e a Felipe de Moraes Modesto pela assistência na reformatação de imagens.

## REFERÊNCIAS

- (1) Al-Homoud S, Purkayastha S, Aziz O, Smith JJ, Thompson MD, Darzi AW, et al. Evaluating operative risk in colorectal cancer surgery: ASA and POSSUM-based predictive models. *Surg Oncol* 2004 Aug;13(2-3):83-92.
- (2) Bell KR, Traylor GH, Anderson ME, Berger MS, Ojemann GA. Features of targeted arm movement after unilateral excisions that included the supplementary motor area in humans. *Brain Res* 1994 Aug 29;655(1-2):202-12.
- (3) Bello L, Acerbi F, Giussani C, Baratta P, Taccone P, Songa V, et al. Intraoperative language localization in multilingual patients with gliomas. *Neurosurgery* 2006 Jul;59(1):115-25.
- (4) Benzagmout M, Gatignol P, Duffau H. Resection of World Health Organization Grade II gliomas involving Broca's area: methodological and functional considerations. *Neurosurgery* 2007 Oct;61(4):741-52.
- (5) Brell M, Conesa G, Acebes JJ. [Intraoperative cortical mapping in the surgical resection of low-grade gliomas located in eloquent areas]. *Neurocirurgia (Astur)* 2003 Dec;14(6):491-503.
- (6) Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RS. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991 Jan;29(1):63-71.

- (7) Danks RA, Aglio LS, Gugino LD, Black PM. Craniotomy under local anesthesia and monitored conscious sedation for the resection of tumors involving eloquent cortex. *J Neurooncol* 2000 Sep;49(2):131-9.
- (8) Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Lopes M, et al. Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Jul;74(7):901-7.
- (9) Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Taillandier L, et al. Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. *J Neurosurg* 2003 Apr;98(4):764-78.
- (10) Duffau H, Denvil D, Capelle L. Long term reshaping of language, sensory, and motor maps after glioma resection: a new parameter to integrate in the surgical strategy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 Apr;72(4):511-6.
- (11) Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Capelle L, Taillandier L. Contribution of intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways: a consecutive series of 115 patients operated on for a WHO grade II glioma in the left dominant hemisphere. *J Neurosurg* 2008 Sep;109(3).
- (12) Duffau H, Sichez JP, Lehericy S. Intraoperative unmasking of brain redundant motor sites during resection of a precentral angioma: evidence using direct cortical stimulation. *Ann Neurol* 2000 Jan;47(1):132-5.
- (13) Duffau H, Taillandier L, Gatignol P, Capelle L. The insular lobe and brain plasticity: Lessons from tumor surgery. *Clin Neurol Neurosurg* 2006 Sep;108(6):543-8.
- (14) Fandino J, Kollias SS, Wieser HG, Valavanis A, Yonekawa Y. Intraoperative validation of functional magnetic resonance imaging and cortical reorganization patterns in patients with brain tumors involving the primary motor cortex. *J Neurosurg* 1999 Aug;91(2):238-50.
- (15) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov;12(3):189-98.
- (16) Fontaine D, Capelle L, Duffau H. Somatotopy of the supplementary motor area: evidence from correlation of the extent of surgical resection with the clinical patterns of deficit. *Neurosurgery* 2002 Feb;50(2):297-303.
- (17) Galasko D, Klauber MR, Hofstetter CR, Salmon DP, Lasker B, Thal LJ. The Mini-Mental State Examination in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1990 Jan;47(1):49-52.
- (18) Gupta DK, Chandra PS, Ojha BK, Sharma BS, Mahapatra AK, Mehta VS. Awake craniotomy versus surgery under general anesthesia for resection of intrinsic lesions of eloquent cortex-A prospective randomised study. *Clin Neurol Neurosurg* 2007 Feb 12.

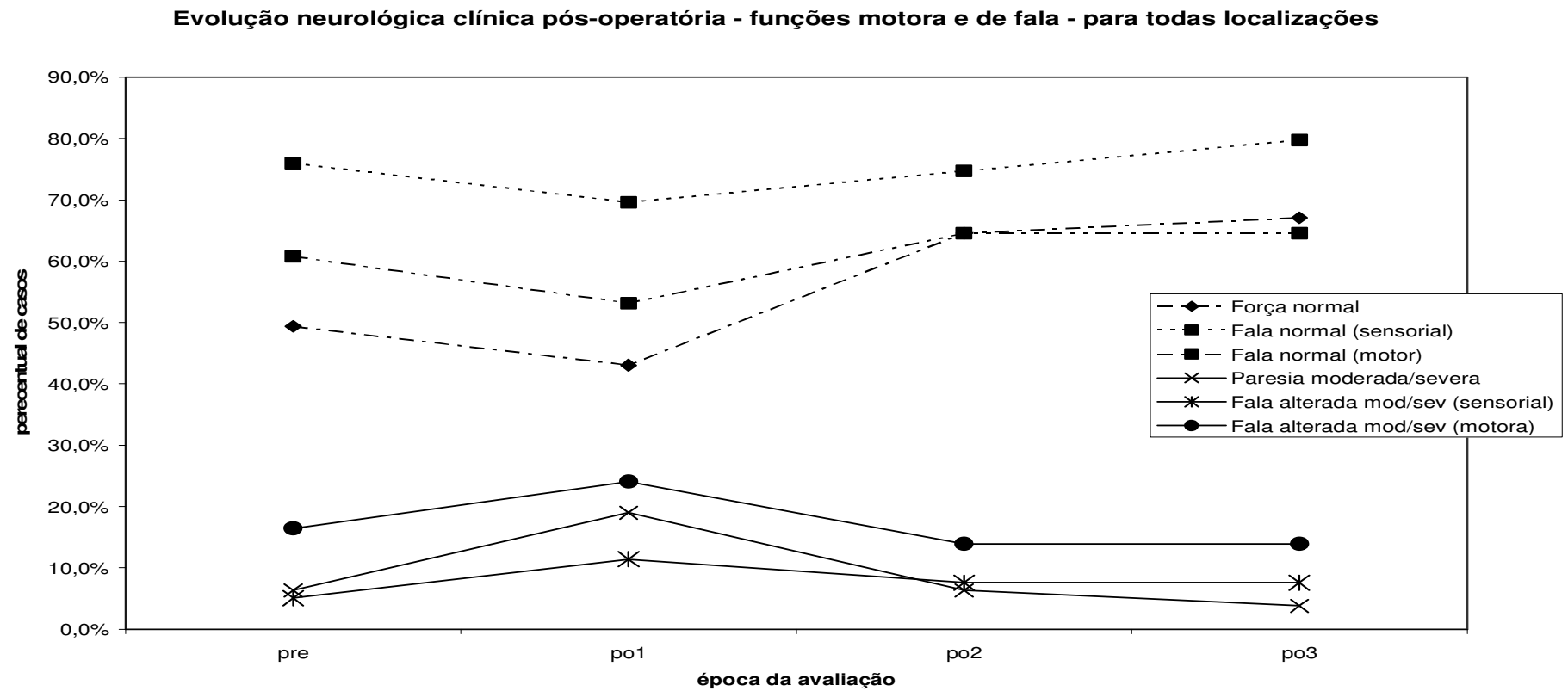
- (19) Holodny AI, Schulder M, Ybasco A, Liu WC. Translocation of Broca's area to the contralateral hemisphere as the result of the growth of a left inferior frontal glioma. *J Comput Assist Tomogr* 2002 Nov -Dec ;26 (6):941 -326(6):941-3.
- (20) Keles GE, Lundin DA, Lamborn KR, Chang EF, Ojemann G, Berger MS. Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispherical perirolandic gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways: evaluation of morbidity and assessment of functional outcome in 294 patients. *J Neurosurg* 2004 Mar;100(3):369-75.
- (21) Lacroix M, bi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001 Aug;95(2):190-8.
- (22) Lang FF, Olsansen NE, DeMonte F, Gokaslan ZL, Holland EC, Kalhorn C, et al. Surgical resection of intrinsic insular tumors: complication avoidance. *J Neurosurg* 2001 Oct;95(4):638-50.
- (23) Laplane D, Talairach J, Meininger V, Bancaud J, Orgogozo JM. Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man. *J Neurol Sci* 1977 Dec;34(3):301-14.
- (24) Lazar RM. Neuropsychological function and brain arteriovenous malformations: redefining eloquence as a risk for treatment. *Neurosurg Focus* 2001;11(5):e4.
- (25) Lincoln NB. The speech questionnaire: an assessment of functional language ability. *Int Rehabil Med* 1982;4(3):114-7.
- (26) Low D, Ng I, Ng WH. Awake craniotomy under local anaesthesia and monitored conscious sedation for resection of brain tumours in eloquent cortex--outcomes in 20 patients. *Ann Acad Med Singapore* 2007 May;36(5):326-31.
- (27) Luders HO, Comair YG, Bleasel AF, Holthausen H. Recovery of function following lesions of eloquent brain areas. *Adv Neurol* 1997;73:335-46.:335-46.
- (28) Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gomez JB, Martinez-Sarries J, Bermejo F. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord* 1994 Jan;9(1):76-83.
- (29) Matsumoto K, Tomita S, Ohmoto T. [Resection of glioma located in deep or eloquent area: application of functional mapping, intraoperative monitoring and navigation with CT or MRI-assisted stereotactic guidance]. *No Shinkei Geka* 1997 Jan;25(1):17-28.
- (30) Meyer FB, Bates LM, Goerss SJ, Friedman JA, Windschitl WL, Duffy JR, et al. Awake craniotomy for aggressive resection of primary gliomas located in eloquent brain. *Mayo Clin Proc* 2001 Jul;76(7):677-87.
- (31) Mikuni N, Okada T, Enatsu R, Miki Y, Hanakawa T, Urayama S, et al. Clinical impact of integrated functional neuronavigation and subcortical electrical stimulation to preserve motor function during resection of brain tumors. *J Neurosurg* 2007 Apr;106(4):593-8.

- (32) Neuloh G, Pechstein U, Schramm J. Motor tract monitoring during insular glioma surgery. *J Neurosurg* 2007 Apr;106(4):582-92.
- (33) Ojemann JG, Miller JW, Silbergeld DL. Preserved function in brain invaded by tumor. *Neurosurgery* 1996 Aug;39(2):253-8.
- (34) Otani N, Bjeljac M, Muroi C, Weniger D, Khan N, Wieser HG, et al. Awake surgery for glioma resection in eloquent areas--Zurich's experience and review--. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005 Oct;45(10):501-10.
- (35) Petrovich NM, Holodny AI, Brennan CW, Gutin PH. Isolated translocation of Wernicke's area to the right hemisphere in a 62-year-man with a temporo-parietal glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 Jan ;25 (1):130 -325(1):130-3.
- (36) Piepmeier J, Christopher S, Spencer D, Byrne T, Kim J, Knisel JP, et al. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery* 1996 May;38(5):872-8.
- (37) Pinaud M. [Evaluation of the cardiac risks in non-cardiac surgery in patients with heart failure]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002 Feb;95 Spec 4(5 Spec 4):21-6.
- (38) Rostomily RC, Berger MS, Ojemann GA, Lettich E. Postoperative deficits and functional recovery following removal of tumors involving the dominant hemisphere supplementary motor area. *J Neurosurg* 1991 Jul;75(1):62-8.
- (39) Russell SM, Elliott R, Forshaw D, Kelly PJ, Golfinos JG. Resection of parietal lobe gliomas: incidence and evolution of neurological deficits in 28 consecutive patients correlated to the location and morphological characteristics of the tumor. *J Neurosurg* 2005 Dec;103(6):1010-7.
- (40) Russell SM, Kelly PJ. Incidence and clinical evolution of postoperative deficits after volumetric stereotactic resection of glial neoplasms involving the supplementary motor area. *Neurosurgery* 2003 Mar;52(3):506-16.
- (41) Salcman M. The natural history of low-grade gliomas. In: Apuzzo MLJNKJ>, editor. *Benign Cerebral Glioma, volume II*. Thieme; 1995. p. 213-30.
- (42) Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* 2008 Jan 3;358(1):18-27.
- (43) Schreuders TA, Stam HJ. Strength measurements of the lumbrical muscles. *J Hand Ther* 1996 Oct;9(4):303-5.
- (44) Schwab RS, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. Edinburgh, Scotland: E&S Livingstone; 1969 p. 152-7.
- (45) Seitz RJ, Huang Y, Knorr U, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ. Large-scale plasticity of the human motor cortex. *Neuroreport* 1995 Mar 27;6(5):742-4.
- (46) Signorelli F, Guyotat J, Isnard J, Schneider F, Mohammedi R, Bret P. The value of cortical stimulation applied to the surgery of malignant gliomas in language areas. *Neurol Sci* 2001 Feb;22(1):3-10.

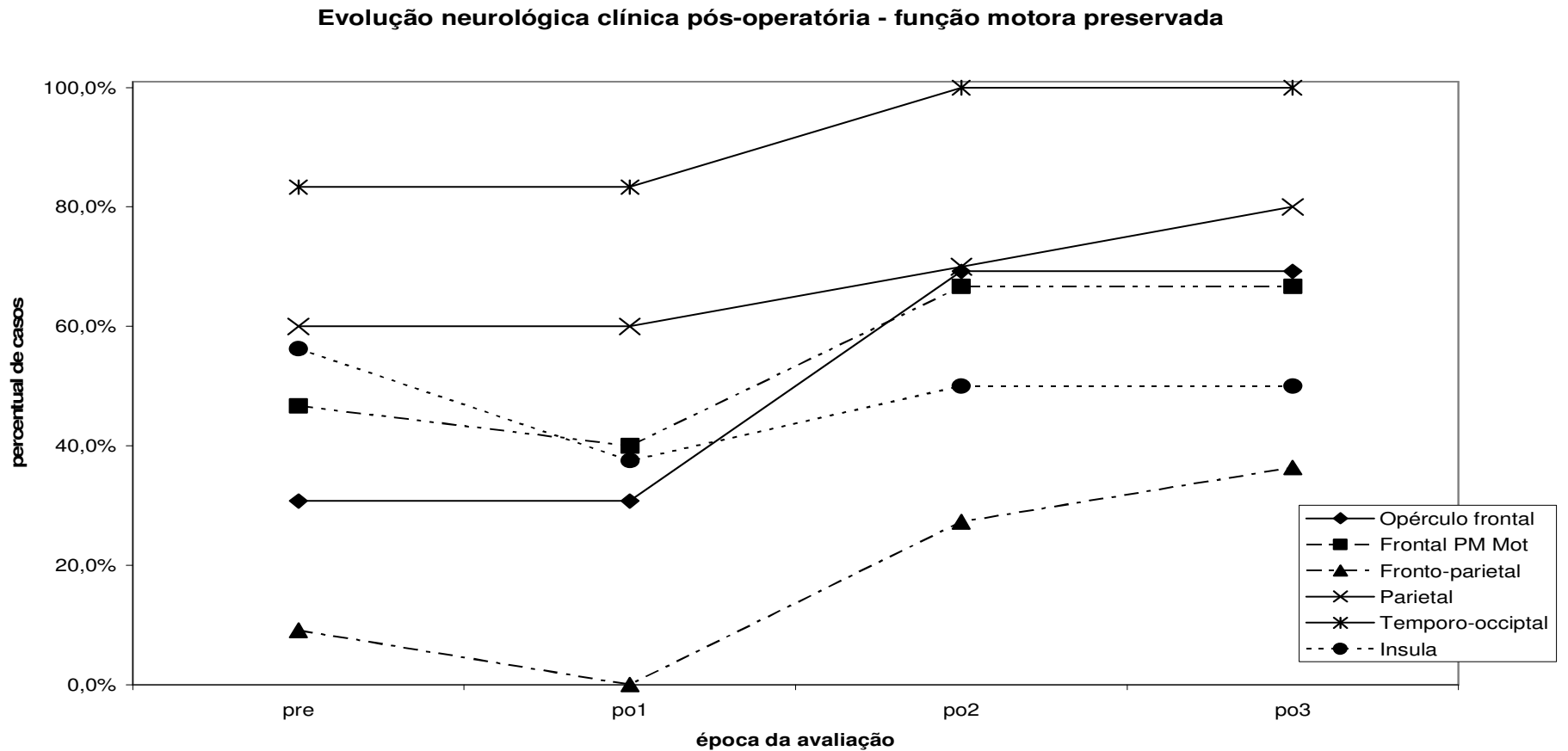
- (47) Skirboll SS, Ojemann GA, Berger MS, Lettich E, Winn HR. Functional cortex and subcortical white matter located within gliomas. *Neurosurgery* 1996 Apr;38(4):678-84.
- (48) Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986 Oct;65(4):476-83.
- (49) Tybor K, Komunski P, Ciechomska A, Majos A, Goraj B, Zawirski M. [Awake craniotomy and brain mapping for eloquent cortex in patients with supratentorial tumors: a preliminary report]. *Neurol Neurochir Pol* 2003 Jan;37(1):89-98.
- (50) van der Ploeg RJ, Oosterhuis HJ, Reuvekamp J. Measuring muscle strength. *J Neurol* 1984;231(4):200-3.
- (51) Wu JS, Zhou LF, Tang WJ, Mao Y, Hu J, Song YY, et al. Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts. *Neurosurgery* 2007 Nov;61(5):935-48.
- (52) Wunderlich G, Knorr U, Herzog H, Kiwit JC, Freund HJ, Seitz RJ. Precentral glioma location determines the displacement of cortical hand representation. *Neurosurgery* 1998 Jan;42(1):18-26.
- (53) Yoshiura T, Hasuo K, Mihara F, Masuda K, Morioka T, Fukui M. Increased activity of the ipsilateral motor cortex during a hand motor task in patients with brain tumor and paresis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997 May;18(5):865-9.

## FIGURAS

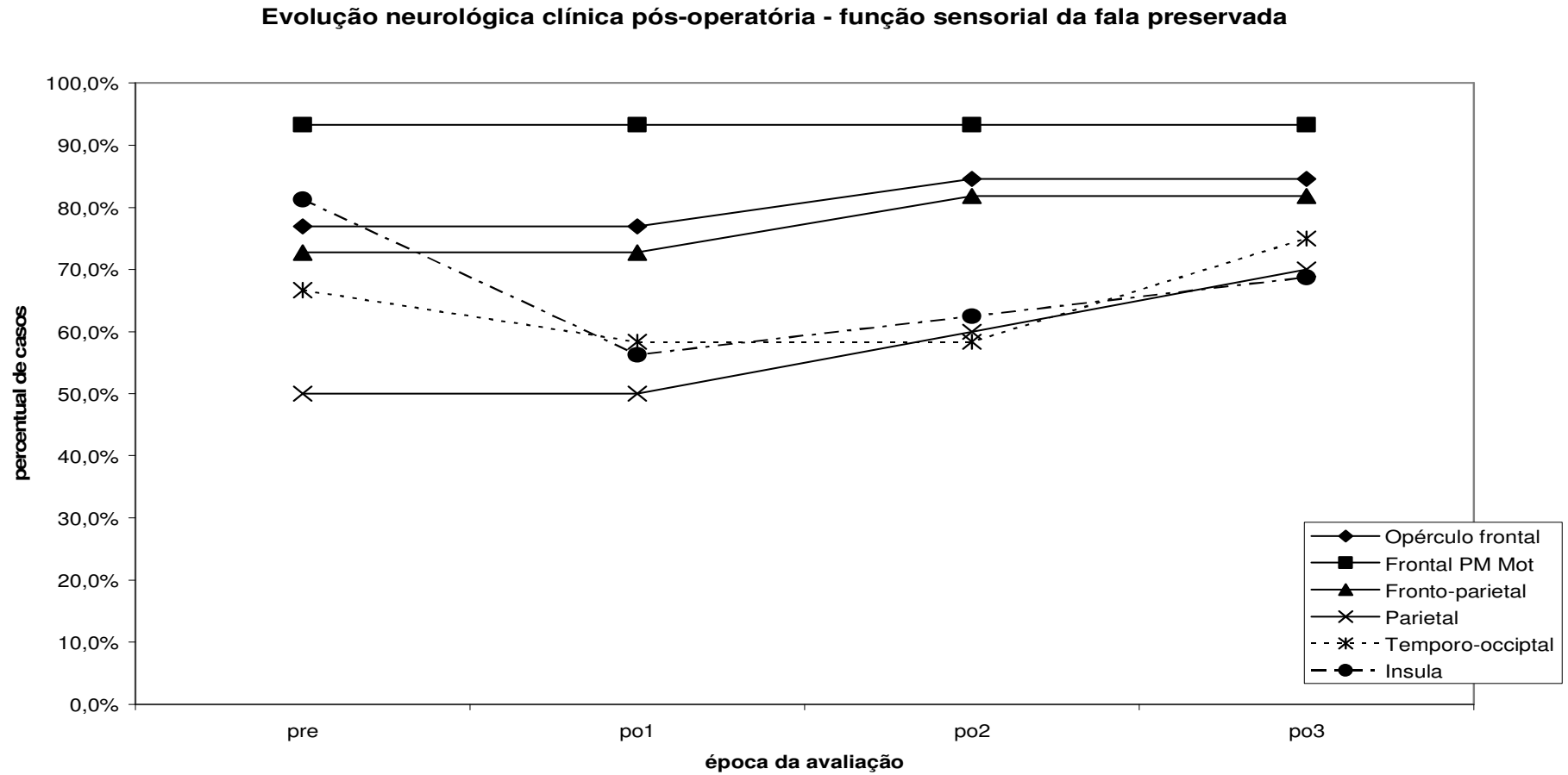
Figura 1 – Gráfico de linhas demonstrando a evolução neurológica clínica nas funções motora e de fala (sensorial e motora), nos extremos de função (preservação ou severamente anormal), para cada época desde o pré-operatório até o melhor estado alcançado nos primeiros 6 meses de pós-operatório, em 79 craniotomias acordado para ressecção de tumor em área eloqüente, para todas as localizações.



**Figura 2a – Gráficos de linhas demonstrando percentual de casos sem anormalidades na função motora, para cada época, desde o pré operatório até o melhor estado alcançado nos primeiros 6 meses de pós-operatório, em 79 craniotomias acordado para ressecção de tumor em área eloqüente, de acordo com localizações funcionais.**

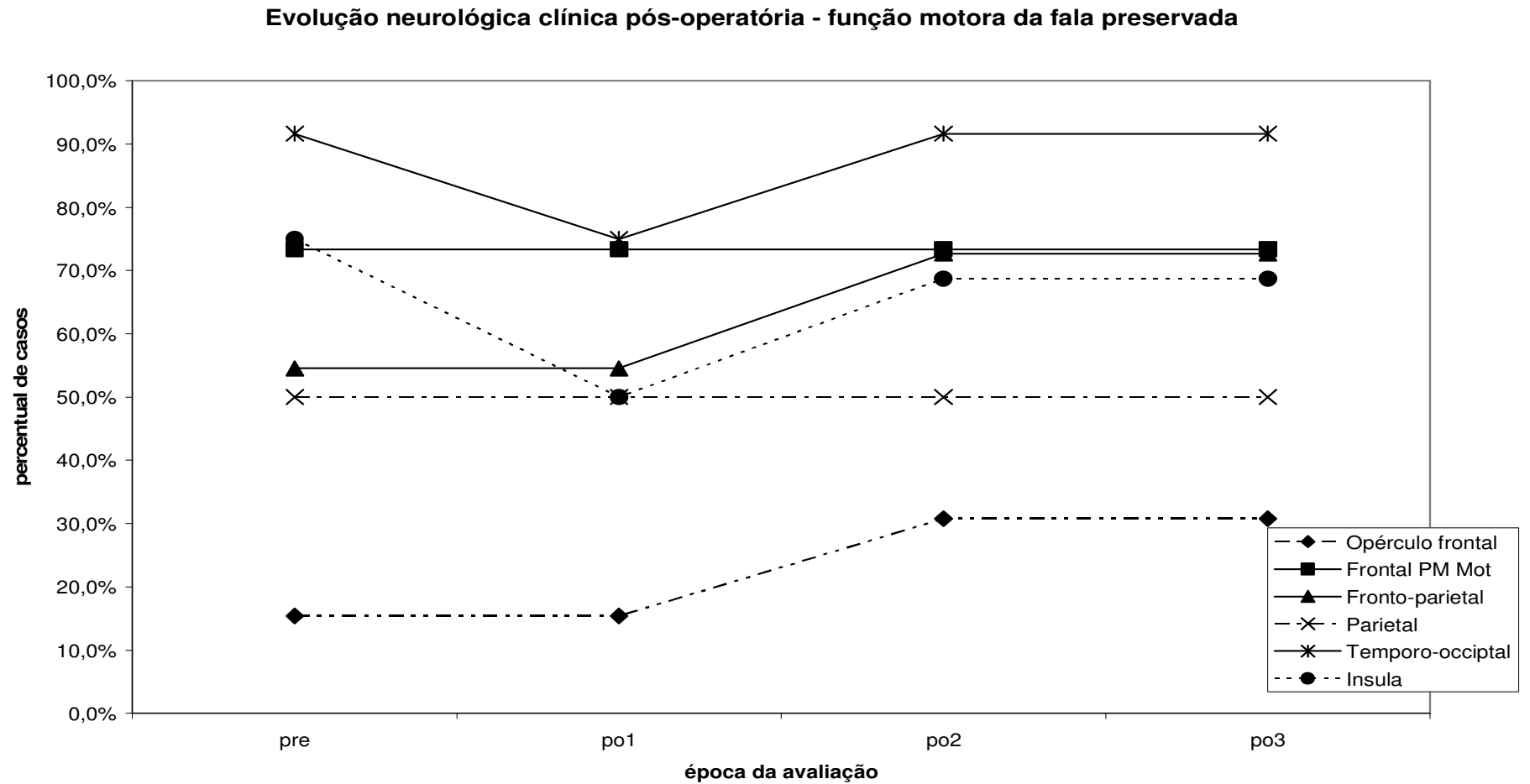


**Figura 2b – Gráficos de linhas demonstrando percentual de casos sem anormalidades na função sensorial de fala, para cada época, desde o pré operatório até o melhor estado alcançado nos primeiros 6 meses de pós-operatório, em 79 craniotomias acordado para ressecção de tumor em área eloqüente, de acordo com localizações funcionais.**

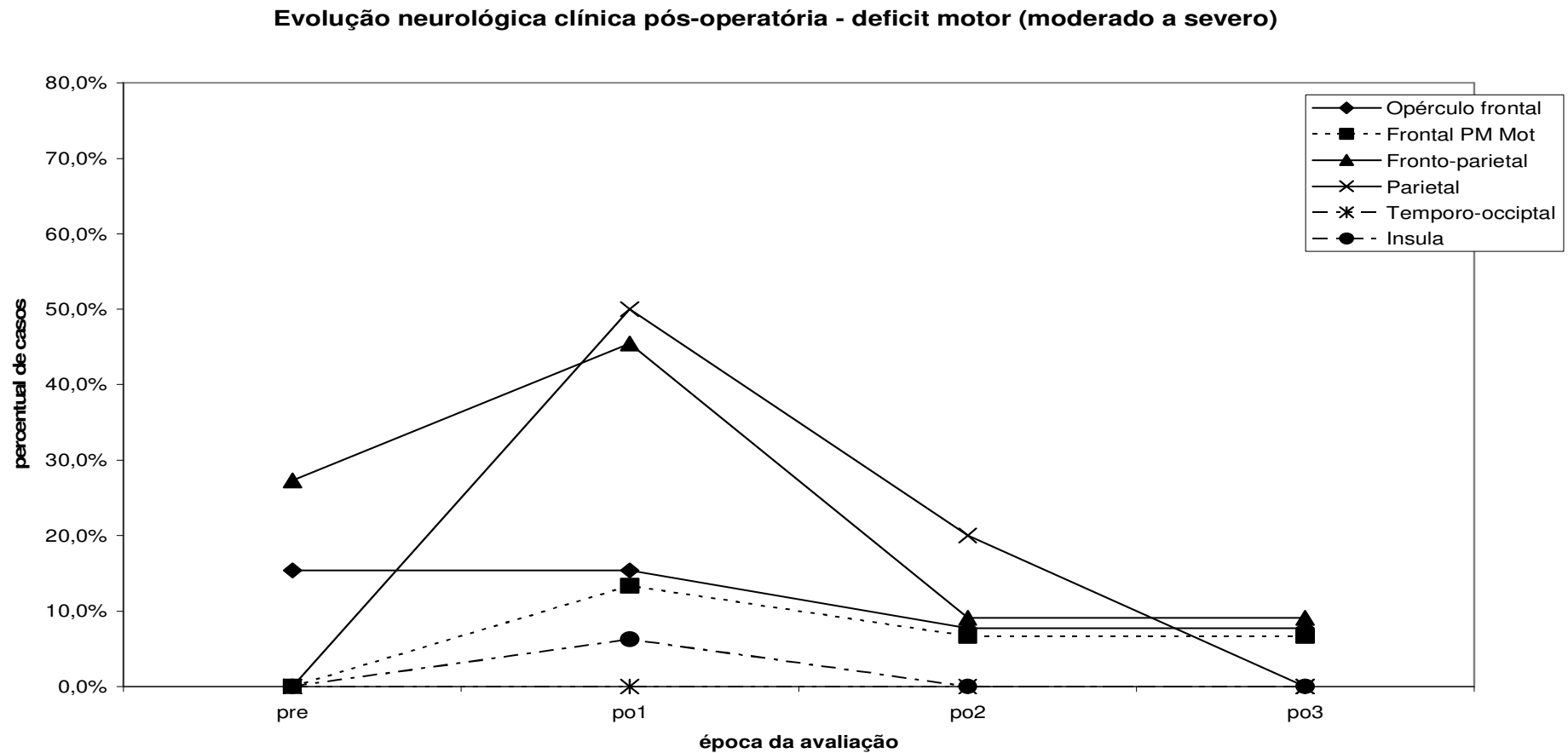




**Figura 2c – Gráficos de linhas demonstrando percentual de casos sem anormalidades na função motora de fala, para cada época, desde o pré operatório até o melhor estado alcançado nos primeiros 6 meses de pós-operatório, em 79 craniotomias acordado para ressecção de tumor em área eloqüente, de acordo com localizações funcionais.**

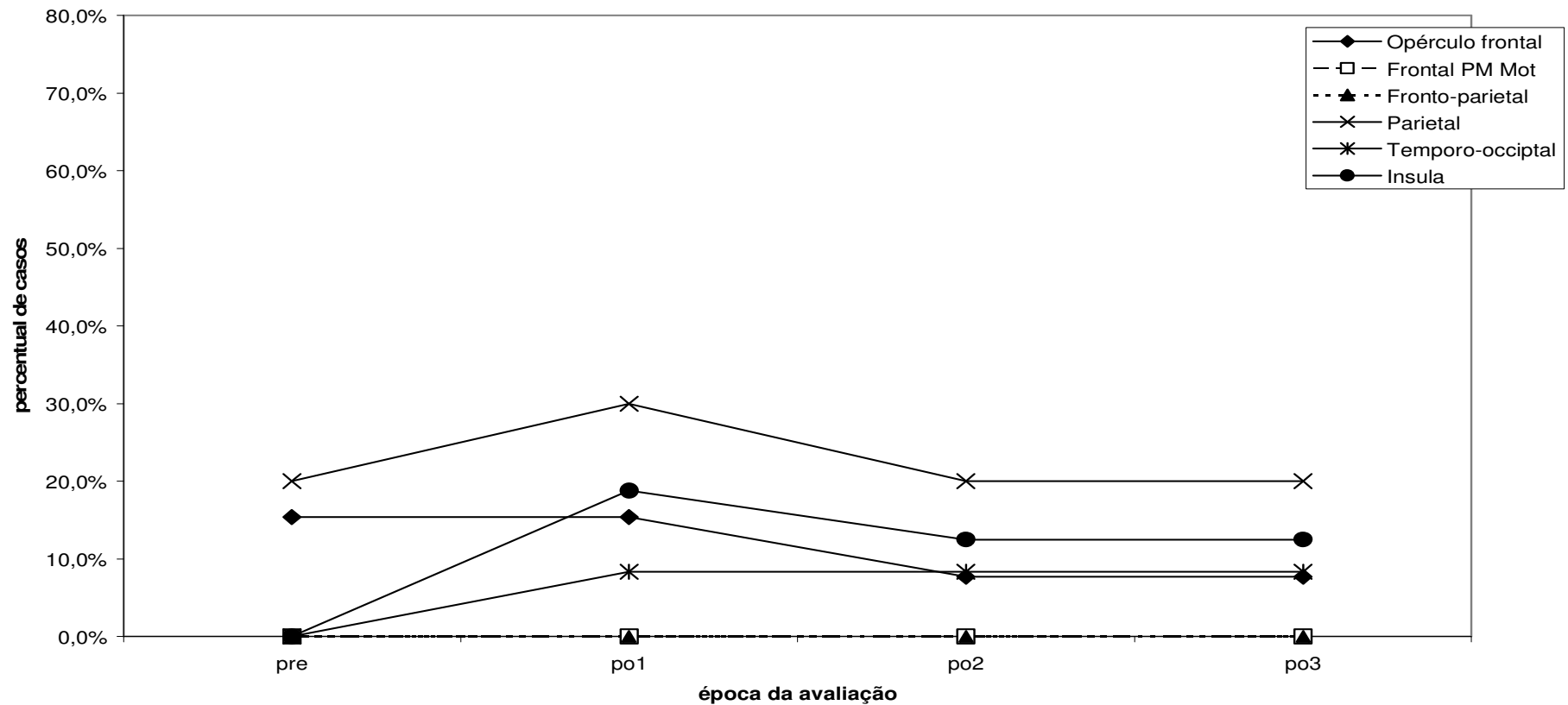


**Figura 3a – Gráficos de linhas demonstrando percentual de casos com anormalidades moderadas a severas na função motora, para cada época, desde o pré operatório até o melhor estado alcançado nos primeiros 6 meses de pós-operatório, em 79 craniotomias acordado para ressecção de tumor em área eloqüente, de acordo com localizações funcionais.**



**Figura 3b – Gráficos de linhas demonstrando percentual de casos com anormalidades moderadas a severas na função sensorial de fala, para cada época, desde o pré operatório até o melhor estado alcançado nos primeiros 6 meses de pós-operatório, em 79 craniotomias acordado para ressecção de tumor em área eloqüente, de acordo com localizações funcionais.**

**Evolução neurológica clínica pós-operatória - deficit sensorial de fala (moderado a severo)**



**Figura 3c – Gráficos de linhas demonstrando percentual de casos com anormalidades moderadas a severas na função motora de fala, para cada época, desde o pré operatório até o melhor estado alcançado nos primeiros 6 meses de pós-operatório, em 79 craniotomias acordado para ressecção de tumor em área eloqüente, de acordo com localizações funcionais.**

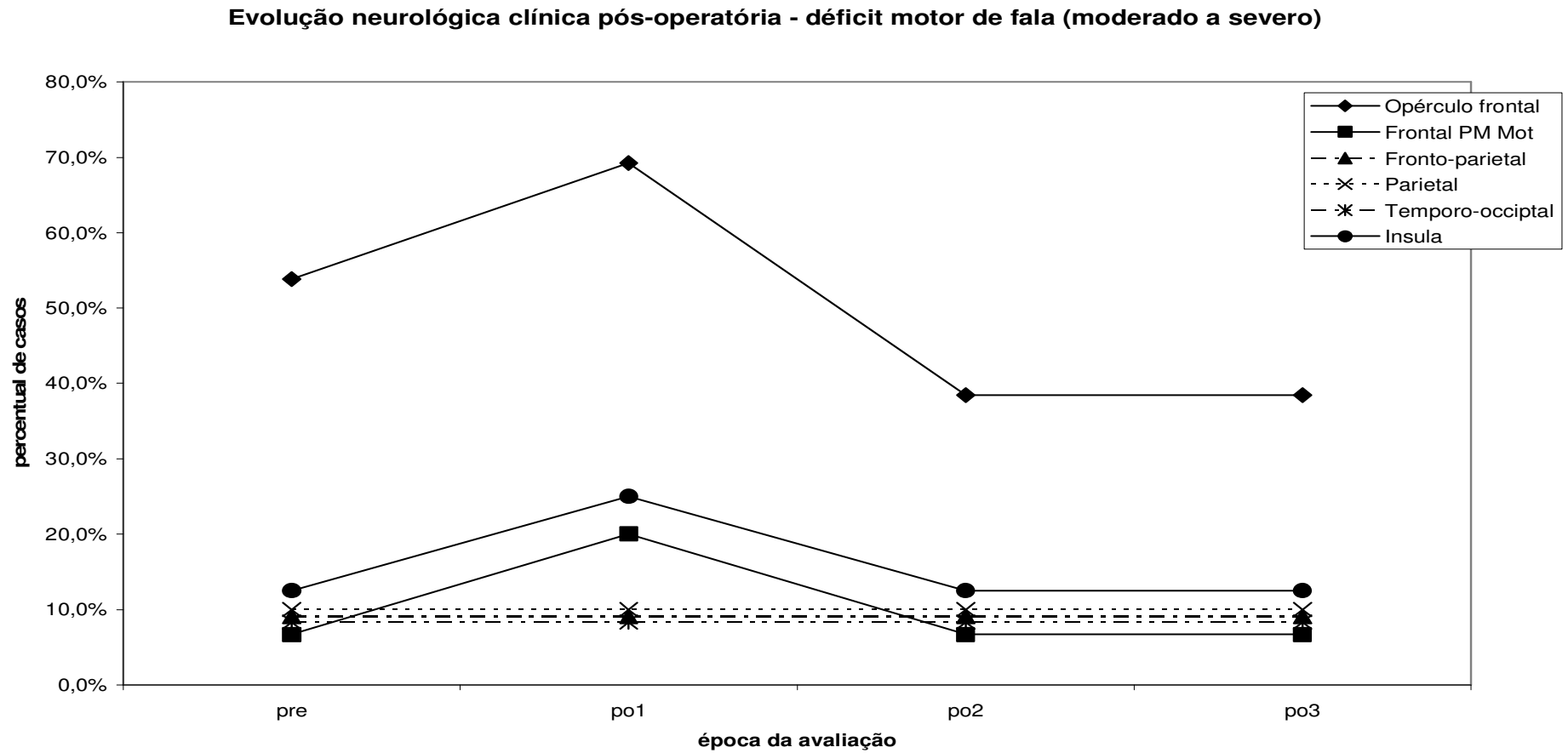
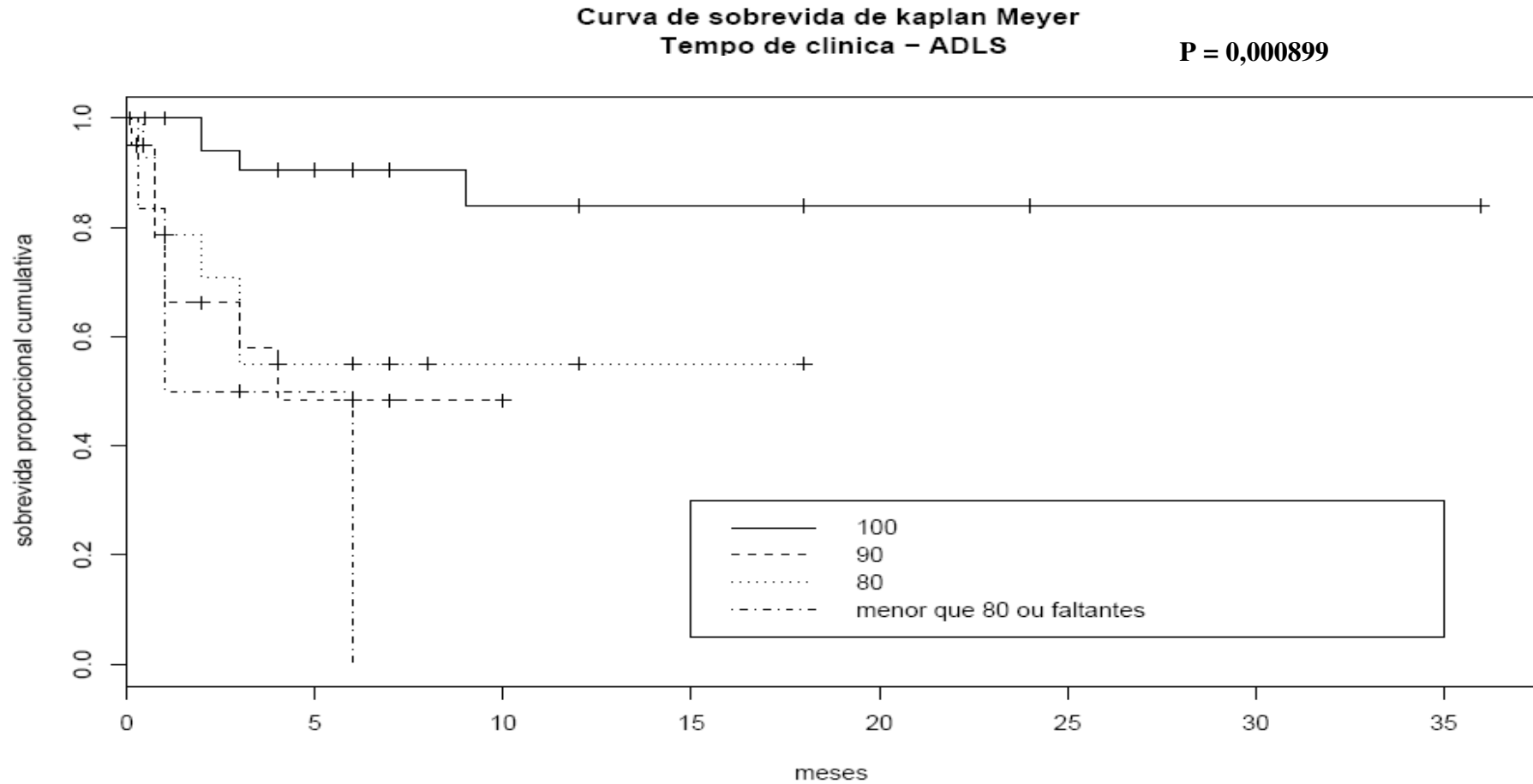


Figura 4 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevivência proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o desempenho neurológico aferido pela escala de Schwab & England - ADLS.



## TABELAS

**Tabela 1 – Características clínicas, demográficas, histológicas e radiológicas em 79 craniotomias acordado para ressecção de tumor em área eloqüente, distribuição de acordo com principais localizações funcionais.**

Características	Frontal Polar (esq)	Premot/motor	Opérculo	Frontal-Parietal	Parietal (esq)	Temporal-occipital	Ínsula	TOTAL (%)
Numero de cirurgias (%)	2 (2.5)	15 (18.9)	13 (16.4)	11 (13.9)	10 (12.6)	12 (15.1)	16 (20.2)	79 (100.0)
Razão masculino/feminino	1.0	3.3	4.0	0.4	0.6	1.5	0.6	1.2
idade (m ± SD)	40.5 ± 14.8	39.7 ± 10.0	43.9 ± 13.2	37.3 ± 14.2	46.6 ± 14.2*	34.9 ± 12.5	35.3 ± 11.1	39.3 ± 12.6
Início dos sintomas (m ± SD)	3.1 ± 0.2	6.9 ± 7.3	5.4 ± 9.4	3.1 ± 4.4	8.1 ± 12.0*	7.3 ± 10.4	6.7 ± 3.1	6.2 ± 7.8
Convulsões (últimos 3 anos)	2	14	9 (p < 0,001)	11	10	12	16	74 (93.6)
Epilepsia de difícil controle	0	4	2	2	3	3	6	20 (25.3)
Cefaléia	0	4	5	3	3	3	7	24 (30.3)
Hipertensão intracraniana								
Clínica	0	4	5	1	3	5	5	23 (29.1)
Radiológica	0	4	5	1 (p = 0,01)	5	5	11 (p = 0,007)	31 (39.2)
Kamosfky 90 -100%	2	12	7 (p = 0,02)	5 (p = 0,03)	7	11	14	58 (73.4)
Kamosfky 80 -70%	0	3	6	6 (p = 0,03)	3	1	2	21 (26.5)
Lentidão do pensamento	0	5	10 (p = 0,01)	5	4	4	8	36 (45.5)
Déficit motor	0	8	9	10 (p = 0,002)	4	2	7	40 (50.5)
Déficit sensorial de fala	0	1	3	3	5 (p = 0,05)	4	3	19 (24.0)
Déficit motor de fala	1	4	11 (p < 0,001)	5	5	1	4	31 (39.2)
Déficit de memória	1	1	5	2	4	5	5	23 (29.1)
Volume do tumor cm <sup>3</sup> (m ± SD)								
Pré-operatório	2.8 ± 2.6	40.0 ± 36.2	63.2 ± 64.0	35.1 ± 22.5	42.8 ± 37.0	28.9 ± 27.5	91.1 ± 56.6	51.2 ± 48.7
Pós-operatório	0.0 ± 0.0	3.4 ± 4.4	16.5 ± 36.7	1.4 ± 1.5	1.2 ± 2.2	1.3 ± 2.9	18.9 ± 21.1	7.7 ± 18.9
Dimensão AP cm (m ± SD)	2.2 ± 0.3	4.1 ± 1.8	5.2 ± 1.5	4.5 ± 1.4	4.3 ± 1.4	4.4 ± 1.5	6.5 ± 1.1	4.8 ± 1.8
Histologia								
Baixo grau	2	9	5	7	2 (p = ,02)	5	11	41 (51.8)
Alto grau	0	6	8	4	8 (p = ,02)	7	5	38 (48.1)
Follow up meses (m ± SD)	22.5 ± 7.7	28.5 ± 28.8	25.4 ± 19.1	31.4 ± 30.3	22.4 ± 17.3	31.0 ± 20.5	32.0 ± 27.2	28.5 ± 24.1

**Onde:**

\* p < 0,05 comparativo a ínsula.

**Tabela 2 – Evolução do quadro motor desde o pré operatório até o melhor estado alcançado nos primeiros 6 meses de evolução pós operatória, em 79 craniotomias acordado para ressecção de tumor em ara eloqüente, distribuição de acordo com principais localizações funcionais.**

Função motora	Pré-mot/motora †				Opérculo frontal*				Frontal-Parietal				Parietal*				Temporal-occipital				Ínsula				TODOS OS CASOS			
	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3
Sem déficit	7	6	10	10	4	4	9	9	1	0	3	4	6	6	7	8	10	10	12	12	9	6	8	8	39	34	51	53
Força 4+	2	2	3	4	3	3	1	1	3	2	3	2	1	1	0	0	1	1	0	0	3	1	1	2	13	10	8	9
Força 4	6	4	1	0	3	3	1	1	4	2	2	4	2	1	3	2	1	1	0	0	3	2	1	0	19	13	8	7
Força 4-	0	1	0	0	1	1	1	1	0	2	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	2	3	5	3	7	6	6
Força 3	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	4	3	1
Força 2	0	2	1	1	0	0	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1	7	2	2
Força 1/0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3	4	0	0

**Onde:**

\* Esquerda

† Pré = exame pré-operatório imediato, exame na primeira semana de pós-operatório (PO1), exame após 1 mês de cirurgia (PO2) e o melhor exame clínico alcançado entre 3 e 6 meses após o tratamento cirúrgico (PO3).

**Tabela 3 – Evolução da função sensorial de fala desde o pré operatório até o melhor estado alcançado nos primeiros 6 meses de evolução pós operatória, em 79 craniotomias acordado para ressecção de tumor em ara eloqüente, distribuição de acordo com principais localizações funcionais.**

Função sensorial da fala	Pré-mot/motora				Opérculo frontal*				Frontal-Parietal				Parietal*				Temporal-occipital				Ínsula				TODOS OS CASOS			
	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3
Normal	14	14	14	14	10	10	11	11	8	8	9	9	5	5	6	7	8	7	7	9	13	9	10	11	60	55	59	63
Alteração																												
<i>Mínima</i>	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1	2	2	0	0	2	1	1	2	2	0	1	1	1	2	4	5	8	6
<i>Leve</i>	1	1	0	0	0	0	1	1	2	2	0	0	3	2	0	0	3	2	2	2	2	3	2	0	11	10	5	3
<i>Moderada</i>	0	0	0	0	2	2	1	1	0	0	0	0	2	3	2	2	0	1	1	1	0	2	2	2	4	8	6	6
<i>Severa</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Função ausente	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0

**Onde:**

\* Esquerda

† Pré = exame pré-operatório imediato, exame na primeira semana de pós-operatório (PO1), exame após 1 mês de cirurgia (PO2) e o melhor exame clínico alcançado entre 3 e 6 meses após o tratamento cirúrgico (PO3).



**Tabela 4 – Evolução da função motora da fala desde o pré operatório até o melhor estado alcançado nos primeiros 6 meses de evolução pós operatória, em 79 craniotomias acordado para ressecção de tumor em ara eloqüente, distribuição de acordo com principais localizações funcionais.**

Função motora da fala	Pré-mot/motora				Opérculo frontal*				Frontal-Parietal				Parietal*				Temporal-occipital				Ínsula				TODOS OS CASOS			
	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3	Pré	PO1	PO2	PO3
Normal	11	11	11	11	2	2	4	4	6	6	8	8	5	5	5	5	11	9	11	11	12	8	11	11	48	42	51	51
Alteração																												
<i>Mínima</i>	0	0	1	2	0	0	3	3	1	1	2	2	1	1	4	4	0	2	0	0	2	4	0	0	5	9	11	12
<i>Leve</i>	3	1	2	1	4	2	1	1	3	3	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	13	9	5	4
<i>Moderada</i>	1	3	1	1	6	7	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	4	2	2	12	17	9	9
<i>Severa</i>	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
Função ausente	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1

**Onde:**

\* Esquerda

† Pré = exame pré-operatório imediato, exame na primeira semana de pós-operatório (PO1), exame após 1 mês de cirurgia (PO2) e o melhor exame clínico alcançado entre 3 e 6 meses após o tratamento cirúrgico (PO3).

**Tabela 5 – Revisão de literatura sobre déficits pós-operatórios transitórios e permanentes em craniotomia acordado.**

Autor/Ano	Número de casos	Localização	Tipo de lesão	“Follow Up” (meses)	Piora precoce	Tempo1	Piora transitória	Tempo2	Piora permanente	Tempo3
Bernstein 2007	511 mapeados	Supratentorial	Tumores	NR	10,7%	NR			4,5%	NR
Danks 2000	157	Córtex eloqüente	Tumores	NR	31%	< 1 mês			4%	NR
Duffau 2003	103	Córtex eloqüente	Glioma Baixo Grau	NR	78.6%	“Imediato”			8.5%	NR
Meyer 2001	65	Córtex eloqüente	Gliomas	18.5	71%	NR			16.9%	> 6 meses
Sanai 2008	250	Área de linguagem	Gliomas	12.0	22,4%	1 semana	9,6%	1 mês	1.6%	> 6 meses
Duffau 2008	115	Área de linguagem	Grade II	6?	100%	“Imediato”			1.7%	> 3 meses
Bello 2007	88	Área de linguagem	Gliomas	3	39.7%	3 dias			2.3%	3 meses
Picht 2005	25	Área de linguagem	Tumores	NR	0%	2 semanas			0%	NR
Signorelli 2000	15	Área de linguagem	Glioma Alto Grau	9.9	60%	NR			13%	> 6 meses
Benzagmout 2007	7	Área de Broca	Glioma Grau II	41.1	100%	< 1 mês	57,1%	2 meses	0%	> 6 meses
Sakurada 2004	5	Área de linguagem	Tumores	NR	40%	Dias			0%	> 3 meses
Duffau 2001	6	Somatosensorial	Glioma Baixo grau	3	100%	“Imediato”			0%	3 meses

**Onde:**

NR = Não relatado

## CAPÍTULO 8

### CURVAS DE SOBREVIDA E IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

#### 8.1 Introdução

Este capítulo versa sobre os resultados clínicos alcançados em longo prazo, concentrando-se, no entanto, em 2 aspectos: as curvas de sobrevida e os informes obtidos sobre a qualidade de vida pós-operatória e pós tratamentos suplementares. Deste modo, o objetivo aqui é definir o impacto das terapias no tempo de vida e na qualidade de vida, correlacionando estes a fatores prognósticos conhecidos.

#### 8.2 Curvas de sobrevida e impacto na qualidade de vida

Para melhor avaliação da eficácia de cada modalidade de tratamento dos tumores cerebrais primários, usualmente são utilizadas técnicas de análise de sobrevida. A disposição gráfica em curvas de sobrevida, como descrito por Kaplan-Meier<sup>(80)</sup>, e sua comparação estatística com outros testes, são adequadas para as comparações, mesmo de estudos controlados. Para estudos observacionais, são necessários ajustes de comparação das curvas de Kaplan-Meier, devido ao possível não balanceamento dos grupos<sup>(116)</sup>. Classicamente, os resultados cirúrgicos são descritos em termos de grau de ressecção (volume tumoral ressecado), preservação da função neurológica, complicações pós-operatórias e tempo de sobrevida. Estas avaliações tradicionais de resultados cirúrgicos não repercutem, no entanto, a complexidade de funções cerebrais residuais nem as habilidades e funcionalidade, especialmente em contexto social, dos pacientes operados<sup>(11)</sup>. Existe evidência crescente de que a preservação da saúde mental e psicossocial tenham também impacto positivo na sobrevida<sup>(41-43;157)</sup>. Neste aspecto, é importante a aferição de dados sobre a Qualidade de Vida (QV) e Atividades da Vida Diária (AVD).

Em neurologia e neurocirurgia, as escalas de aferição mais utilizadas para análise da qualidade de vida são a escala de performance de Karnofsky e a escala de performance clínica da Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization* (WHO))<sup>(23;26;99;111;185)</sup>. Poucos autores investigaram os resultados das avaliações cognitiva e psicossocial em tumores cerebrais primários<sup>(4;68;69;71;164;165;179)</sup>. Para este estudo, preferimos utilização da escala de Schwab & England, similar a escala de Karnofsky, porém, com maior poder de aferição das

atividades de vida diária e independência, mais detalhada nos percentis de 70 a 100%<sup>(105;150)</sup>. Os questionários de avaliação pós-operatória também incluíram perguntas sobre AVD e perguntas sobre impacto na QV. Realizamos, também, entrevista sistemática a cada revisão ambulatorial, com perguntas sobre performance clínica, física e social.

Realizamos seguimento prolongado de todos os pacientes submetidos à CA para a ressecção de tumores em área eloqüente. Os dados clínicos foram revisados para todos os pacientes, sendo diferenciadas as complicações cirúrgicas das complicações de terapias complementares, complicações clínicas e evolução natural da doença. A recidiva tumoral e o óbito foram considerados como os eventos principais para a construção das curvas de recidiva e de sobrevida de Kaplan-Meier. Os dados foram organizados em diversas curvas de sobrevida, elaboradas a partir da análise de fatores prognósticos específicos. Foram avaliados como fatores prognósticos: idade, localização tumoral, volume tumoral, tipo histológico, volume de ressecção e desempenho neurológico. Os dados referentes aos questionários sobre atividade de vida diária e qualidade de vida, bem como as curvas de sobrevida, por fator prognóstico, são apresentados nas tabelas seguintes.

### ***8.2.1 Curvas de sobrevida de acordo com o fator prognóstico idade***

A avaliação das curvas de sobrevida, de acordo com fator prognóstico idade, demonstrou redução significativa da sobrevivência a partir da 4ª década de vida. A análise por faixas etárias demonstrou também, que esta diferença é tão maior quanto maior a idade. Estes achados são compatíveis com as publicações sobre a idade como fator prognóstico em gliomas<sup>(6;129;188)</sup>. A existência de faixas etárias de melhor resposta ou de resposta menos ideal pode ter implicações no estabelecimento de rotinas e recomendações para a realização de cirurgias em áreas eloqüentes, especialmente em pacientes que apresentem alterações da função neurológica, como déficits moderados, posto que implicaria em maior tempo de recuperação. O prognóstico reservado, observado para pacientes acima da sexta década de vida é compatível com os dados de literatura<sup>(48;61;112;138;168)</sup>.

## FIGURAS

Figura 1 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico 'Idade'. Distinção de grupos pela faixa etária de 30 anos.

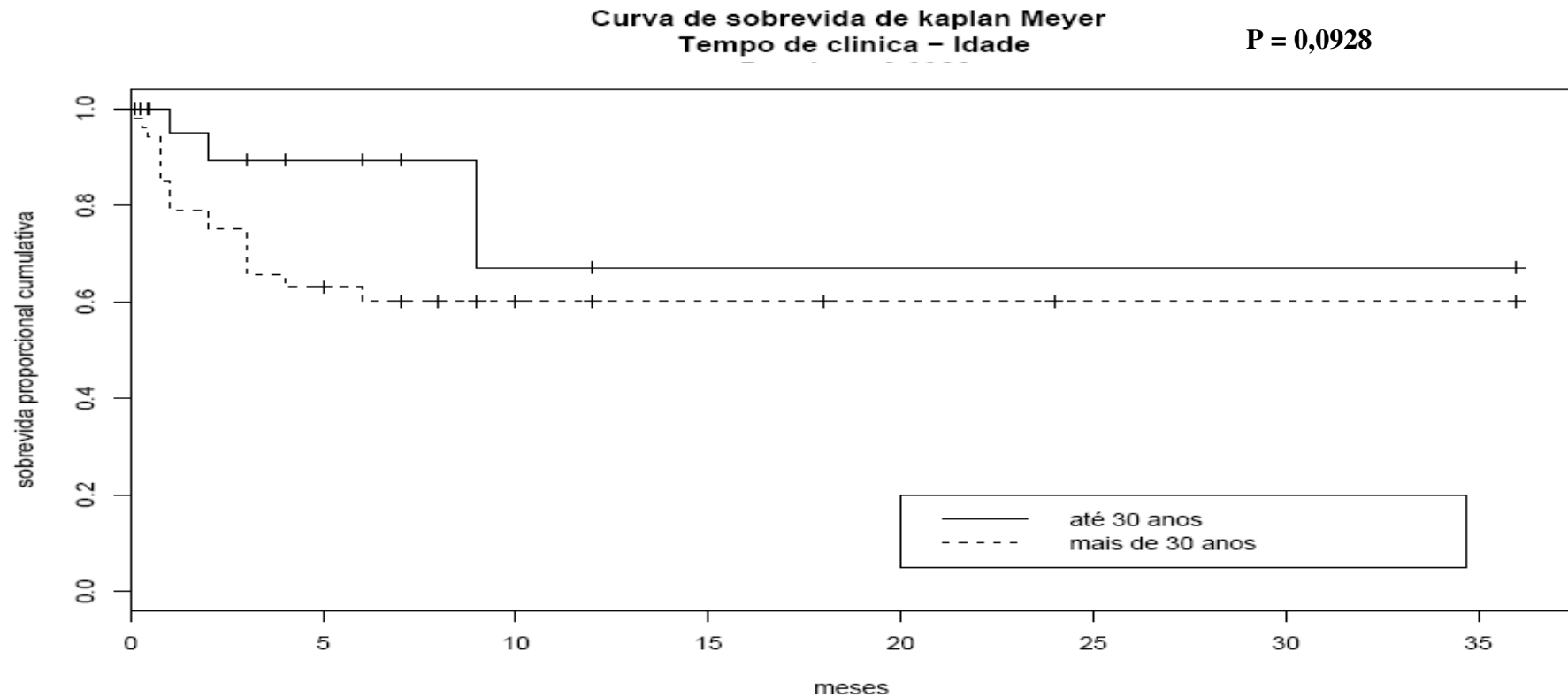


Figura 2 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico 'Idade'. Distinção de grupos pela faixa etária de 40 anos.

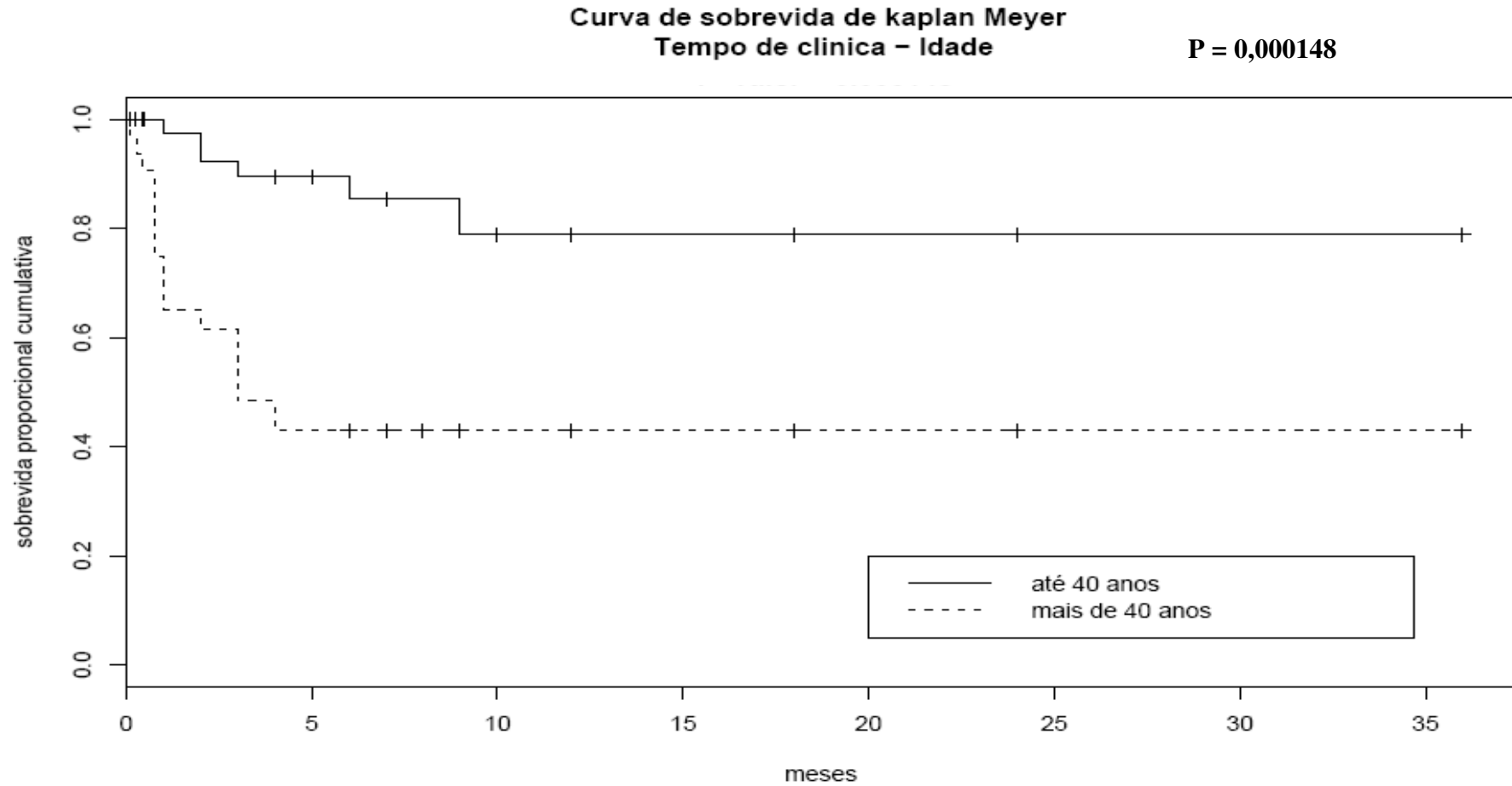
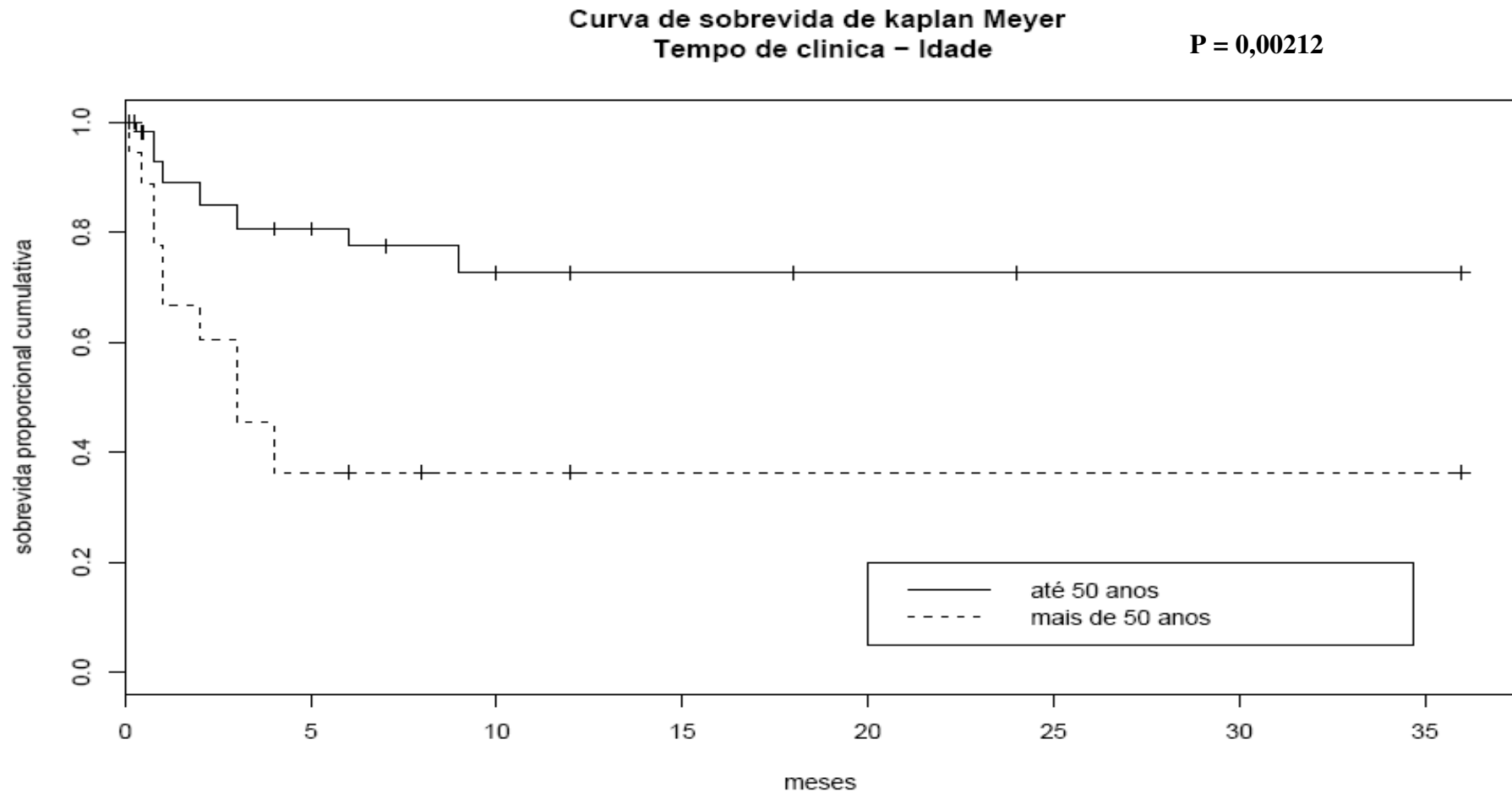
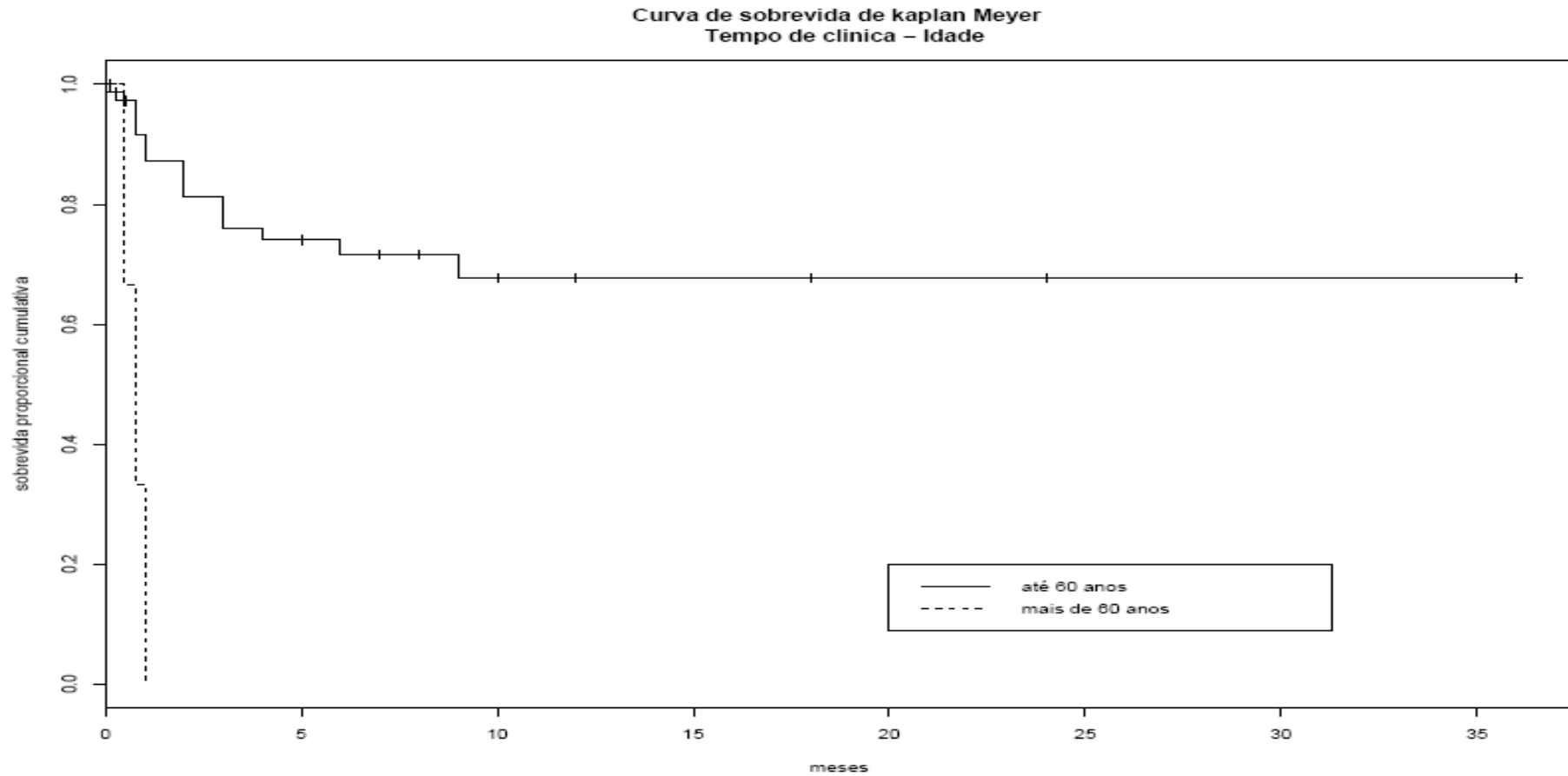


Figura 3 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevivência proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico 'Idade'. Distinção de grupos pela faixa etária de 50 anos.



**Figura 4 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevivência proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico 'Idade'. Distinção de grupos pela faixa etária de 60 anos.**





### 8.2.2 *Curvas de sobrevida de acordo com o fator prognóstico localização*

A análise das curvas de sobrevida, de acordo com a localização funcional dos tumores, não demonstrou diferenças significativas. A interpretação destes resultados é complexa, pois tanto pode repercutir a eficácia da técnica para uma maior ressecção tumoral, como repercutir o somatório de fatores prognósticos favoráveis e desfavoráveis para cada localização. Para esta série, foram demonstradas diferenças significativas entre fatores prognósticos clássicos, bem como diferentes resultados da ressecção cirúrgica, para pelo menos 4 localizações.

De acordo com a Tabela 1 do artigo disposto no Capítulo 5 deste estudo, ocorreu diferença estatisticamente significativa para as regiões fronto-parietal e opercular, com maior frequência hipertensão intracraniana e pior desempenho neurológico pré-operatório. Conforme a Tabela 3 do artigo disposto no Capítulo 6 deste estudo, ocorreu também diferença estatisticamente significativa para a região parietal, com maior incidência de tumores anaplásicos. Também é demonstrado pela Tabela 5 do artigo disposto no Capítulo 5 deste estudo, diferença significativa para menor frequência de ressecção tipo “*gross total*” nas localizações opercular e insular. As diferenças demonstradas, por outro lado, não foram favoráveis a um melhor prognóstico para estas localidades. A similaridade de resultados entre as localizações funcionais, portanto, mais parece sugerir um comportamento similar dos gliomas, se submetidos a ressecção segura e maximizada, o que tem concordância com algumas séries acerca das terapias em tumores cerebrais em diferentes localidades<sup>(131;168)</sup>.





### ***8.2.3 Curvas de sobrevida de acordo com o fator prognóstico volume tumoral***

A construção de curvas de sobrevida, de acordo com o volume tumoral, foi realizada a partir dos volumes mais freqüentemente encontrados na série. Ocorreu prejuízo para a análise de tumores de maior volume, devido à tendência ao encaminhamento de tumores volumosos somente nos anos mais recentes. Até o período de seguimento alcançado, para os grupos de volume tumoral estabelecidos (1, 5, 20 e 65 cm<sup>3</sup>), não houveram diferenças estatísticas demonstráveis. Estes dados são conflitantes com a literatura<sup>(95;131)</sup>. Kiwit<sup>(86)</sup> apresentou, no entanto, grande série retrospectiva sem comprovação de efeito do volume tumoral no tempo de sobrevida. Questiona-se se a extensão da ressecção tumoral, alcançada de forma similar para as localidades nesta série, tenha sido fator suficientemente limitante para encobrir os efeitos deste fator prognóstico.

Figura 7 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevivência proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico 'Volume tumoral'. Distinção de grupos pelo volume de 0,1 cm<sup>3</sup>.

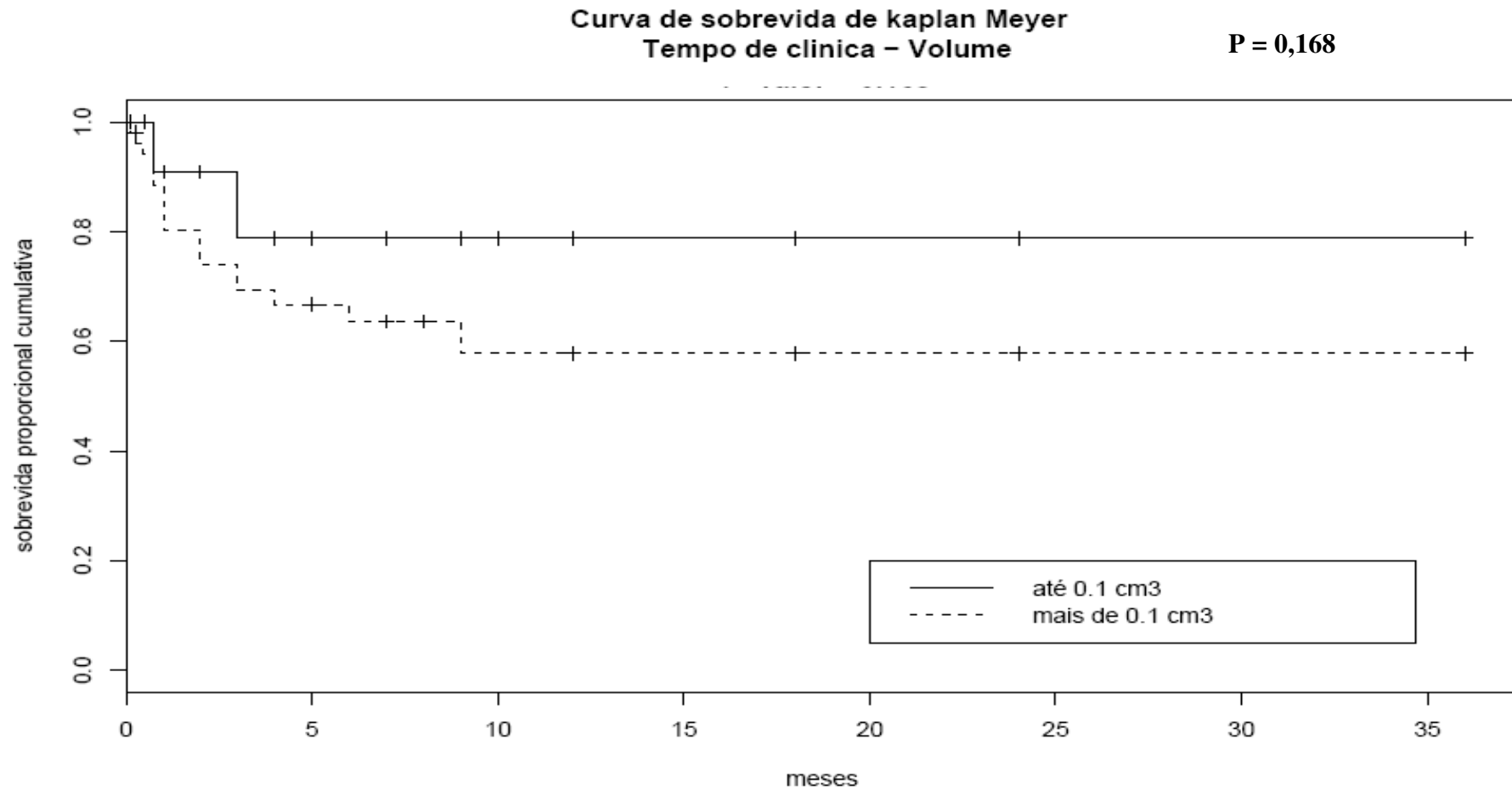


Figura 8 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevivência proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordada, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Volume tumoral’. Distinção de grupos pelo volume de 5 cm<sup>3</sup>.

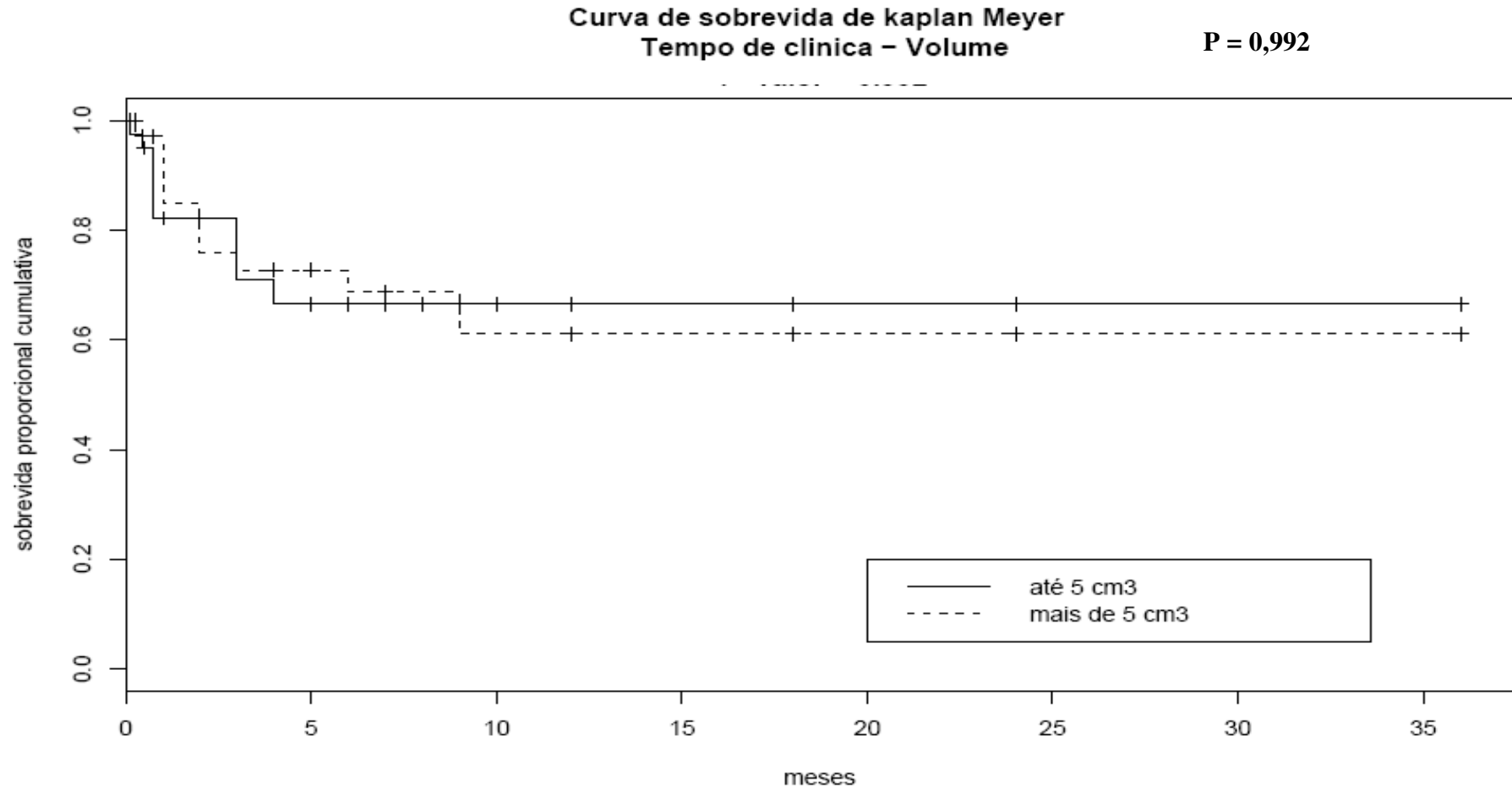


Figura 9 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevivência proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico 'Volume tumoral'. Distinção de grupos pelo volume de 20 cm<sup>3</sup>.

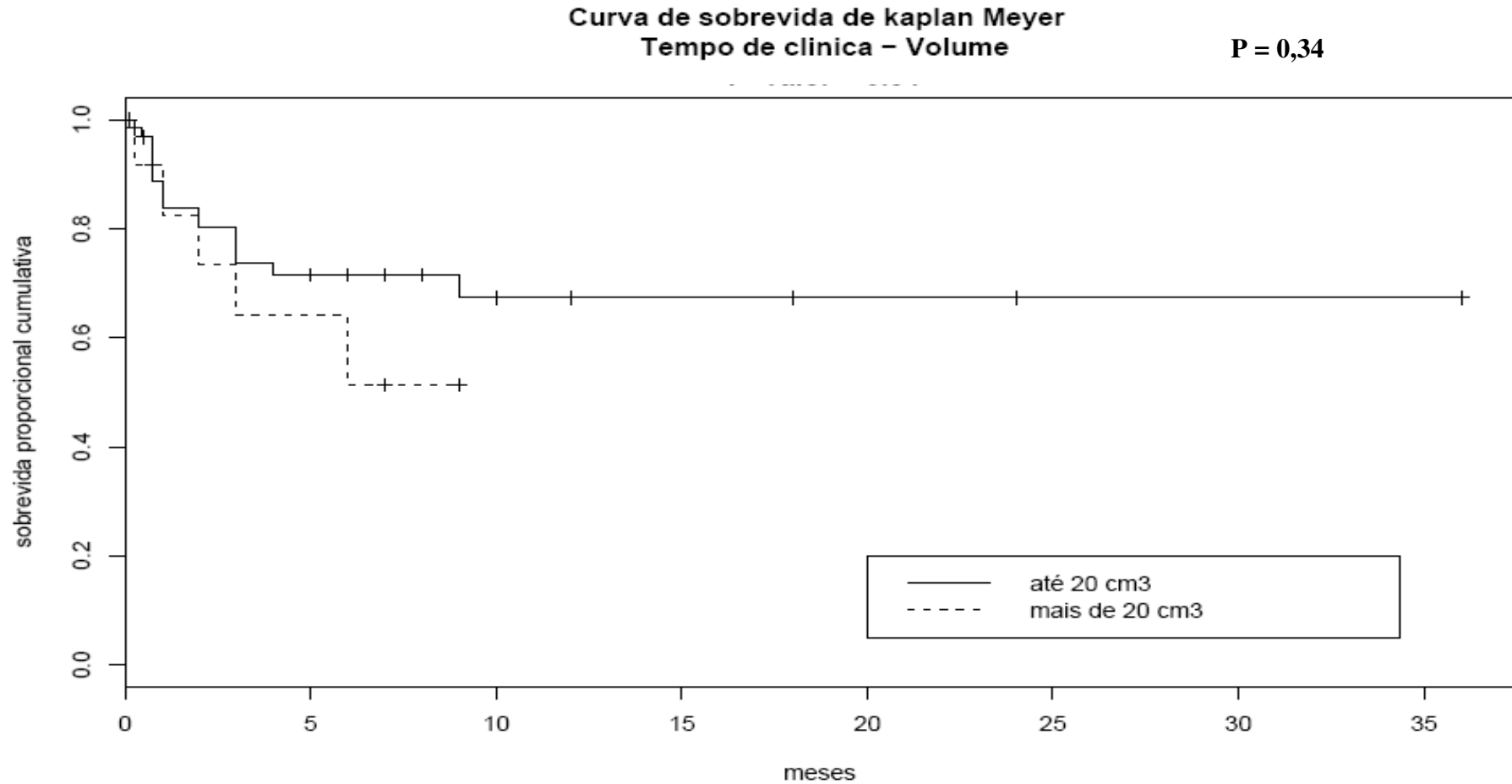
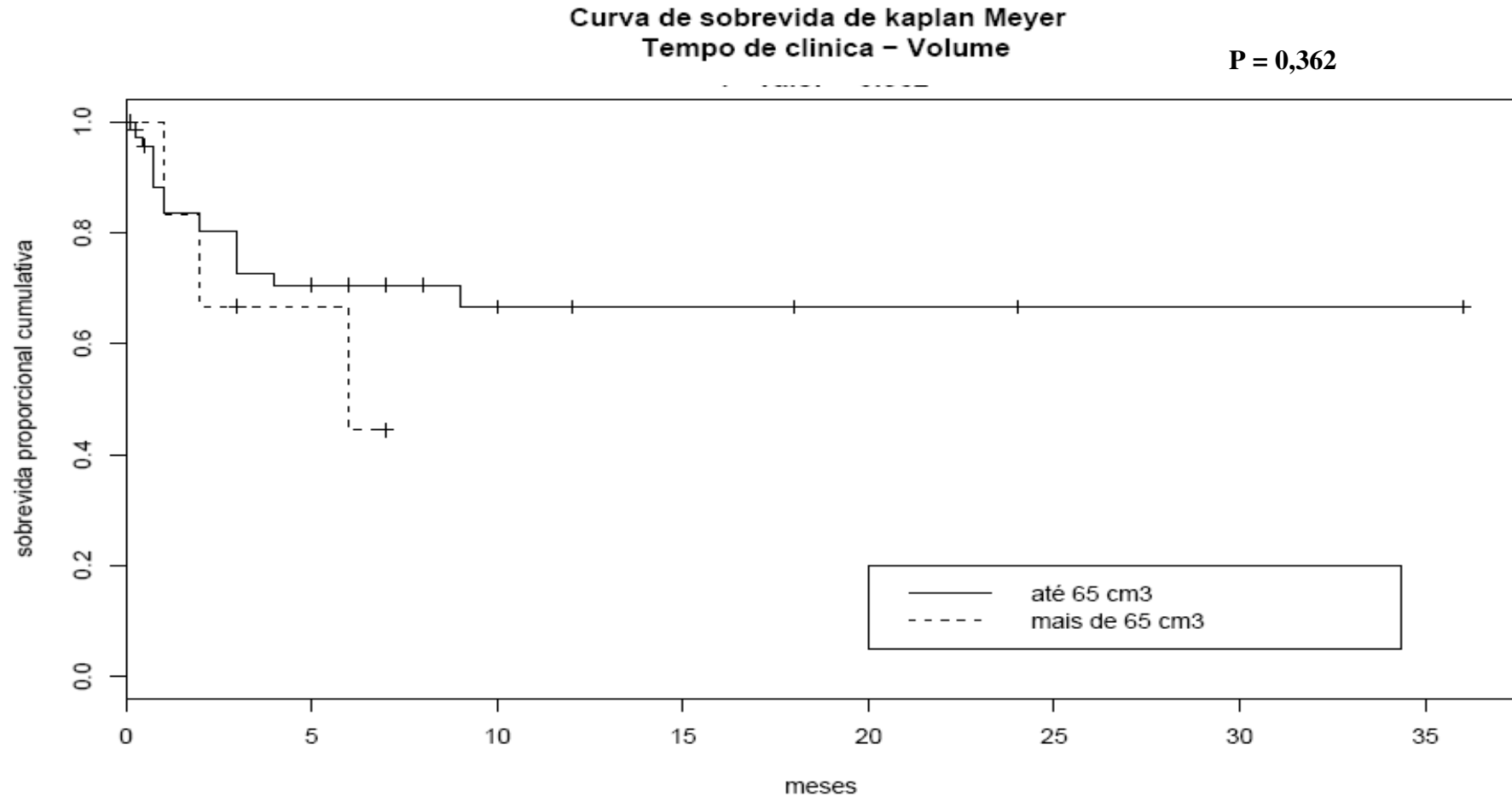


Figura 10 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Volume tumoral’. Distinção de grupos pelo volume de 65 cm<sup>3</sup>.





#### **8.2.4 Curvas de sobrevida de acordo com o fator prognóstico tipo histológico**

Foram calculadas curvas de sobrevida de acordo com as características histológicas encontradas. Em análise primária, foram elaboradas as curvas comparativas para os tumores benignos e malignos, ou seja, para tumores de baixo e alto grau, conforme a classificação da WHO. A maior sobrevida alcançada para tumores benignos delineou curva similar à de várias publicações<sup>(100;140;149)</sup>. Para gliomas malignos, a queda precoce com redução de sobreviventes a menos de 50%, nos primeiros 5 meses, também desenhou curva similar a de vários trabalhos<sup>(92;110;117;139;142)</sup>. Tais achados indicam que os tumores, nesta série, tiveram comportamento similar ao descrito em grandes séries, e ao esperado para seu comportamento biológico.

A análise para gliomas benignos, demonstrou longa sobrevida, sem recidiva para tumores com componente oligodendrocitário. A apreciação para gliomas malignos não demonstrou diferenças significativas entre astrocitomas anaplásicos (grau III) e glioblastomas multiformes (grau IV), embora diferença clara tenha sido observada entre gliomas malignos recém diagnosticados e gliomas malignos resultantes da transformação histológica de gliomas de menor grau. Soffietti<sup>(155)</sup> demonstrou, em sua série de astrocitomas bem diferenciados, que quase 80% das recorrências se deu por transformação maligna. Relatos similares nos quais o grau histológico dos gliomas malignos não demonstrou impacto na sobrevida sugerem que a extensão da ressecção teve papel fundamental na sobrevida<sup>(107)</sup>.

Resultados em longo prazo ainda são aguardados. É pouco provável que estudos comparativos e controlados, venham a acontecer, comparando a craniotomia com paciente acordado com o tratamento conservador, seja para tumores benignos ou malignos. Sem análises comparativas será difícil estabelecer com precisão como a CA influi na sobrevida, seja de forma global como por tipo histológico.

Figura 11 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevivência proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Tipo histológico’. Distinção de grupos benigno e maligno.

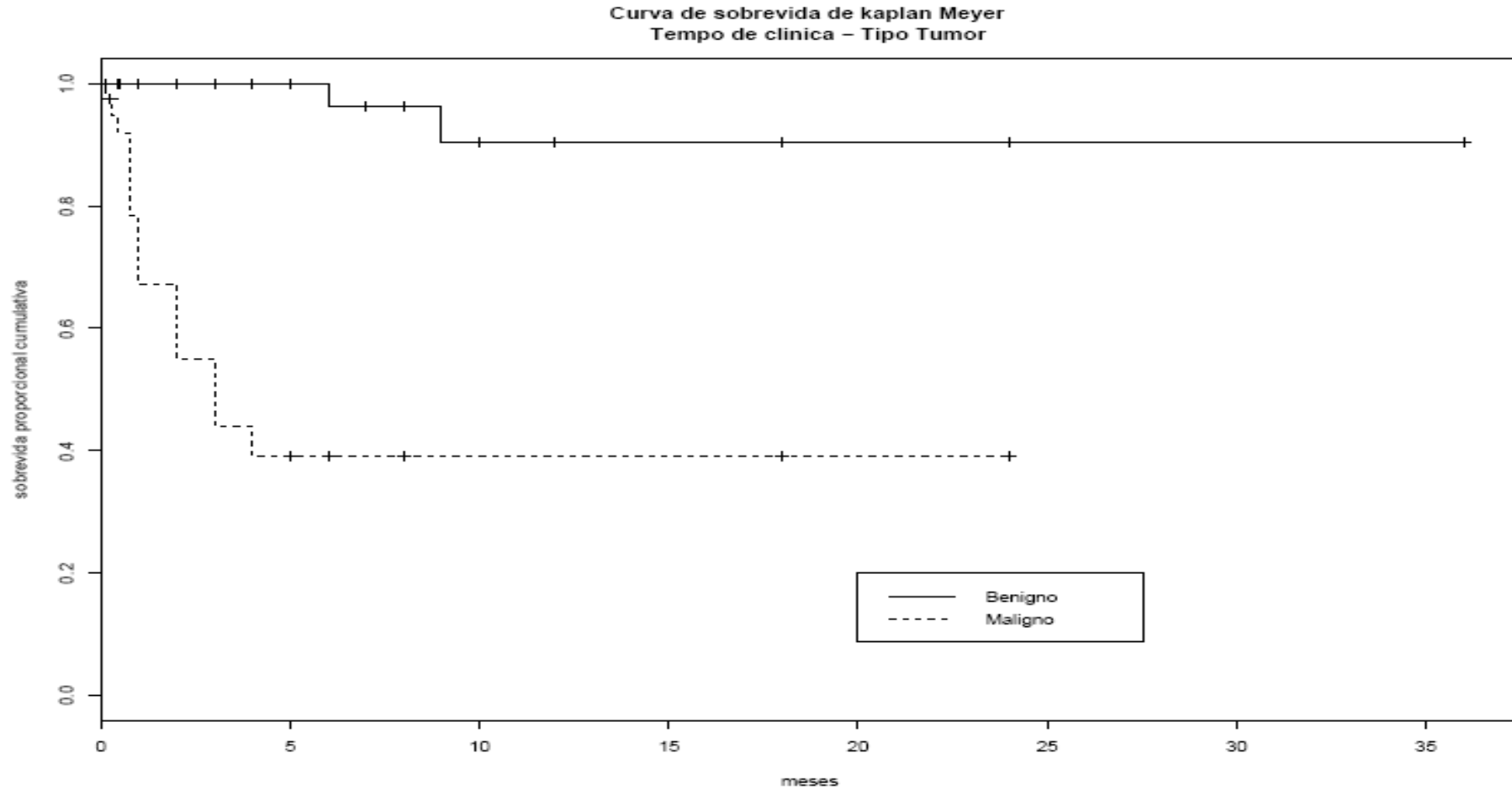
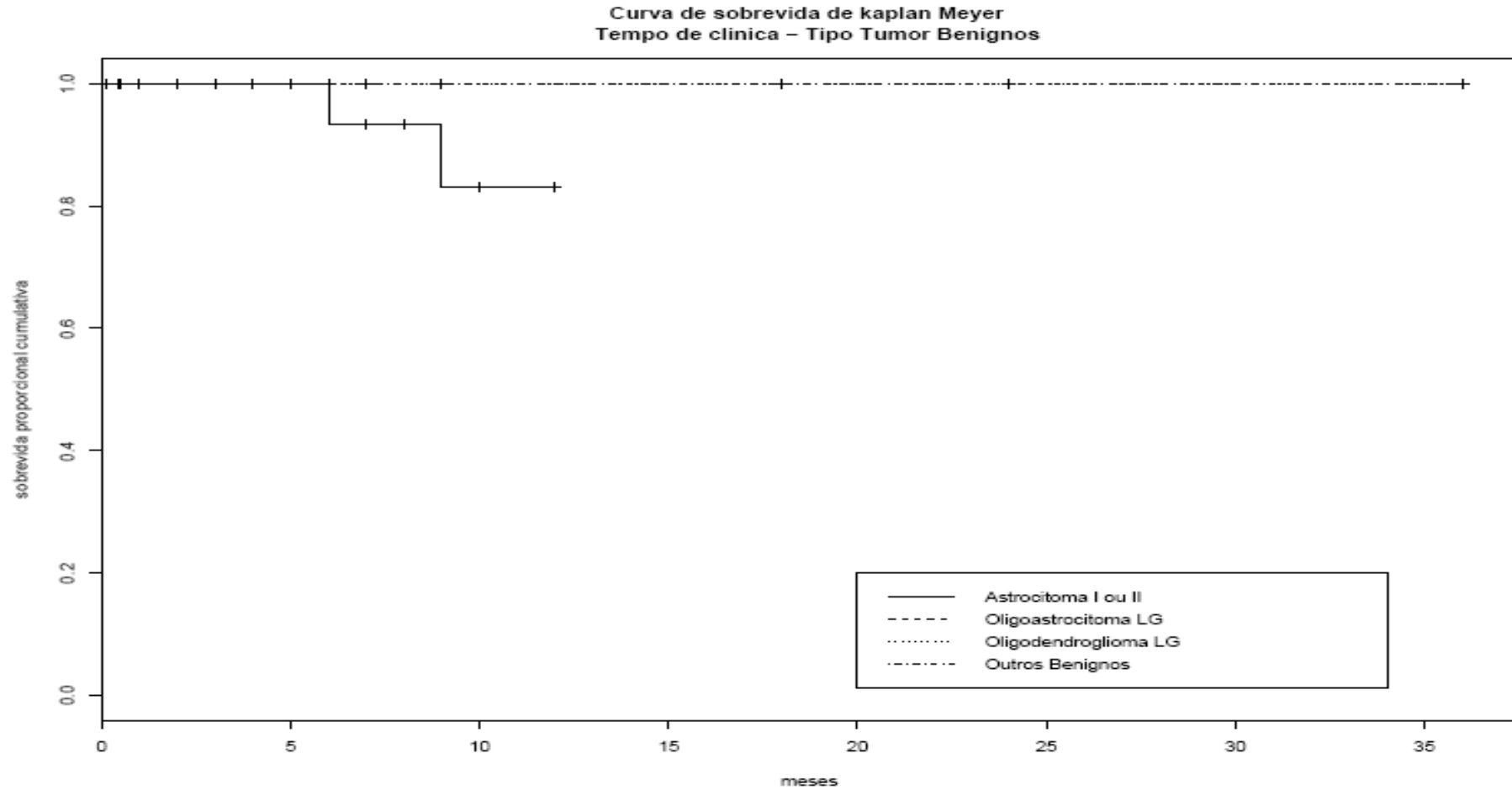
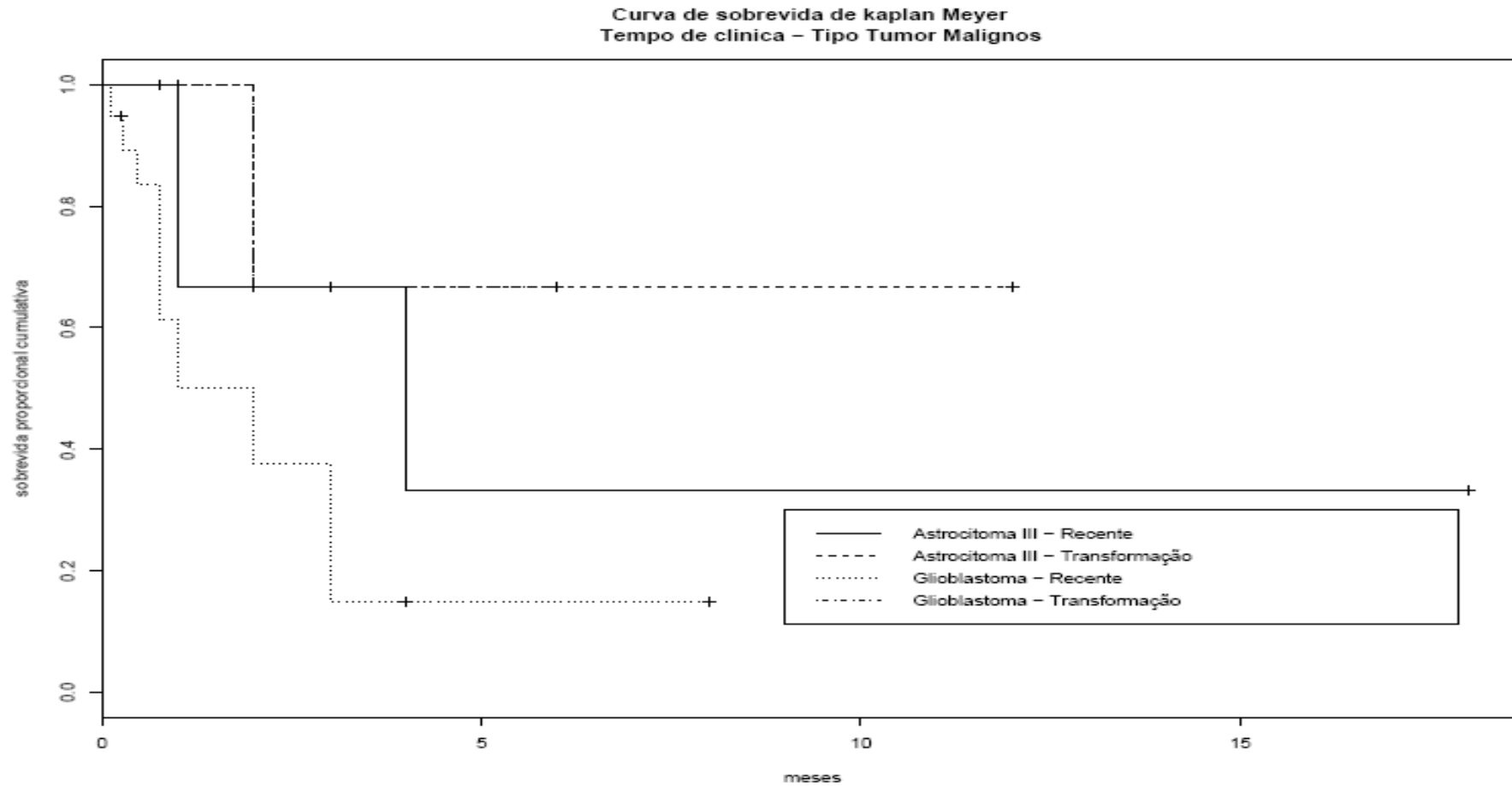


Figura 12 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Tipo histológico’. Distinção de grupos entre diferentes tipos histológicos benignos.



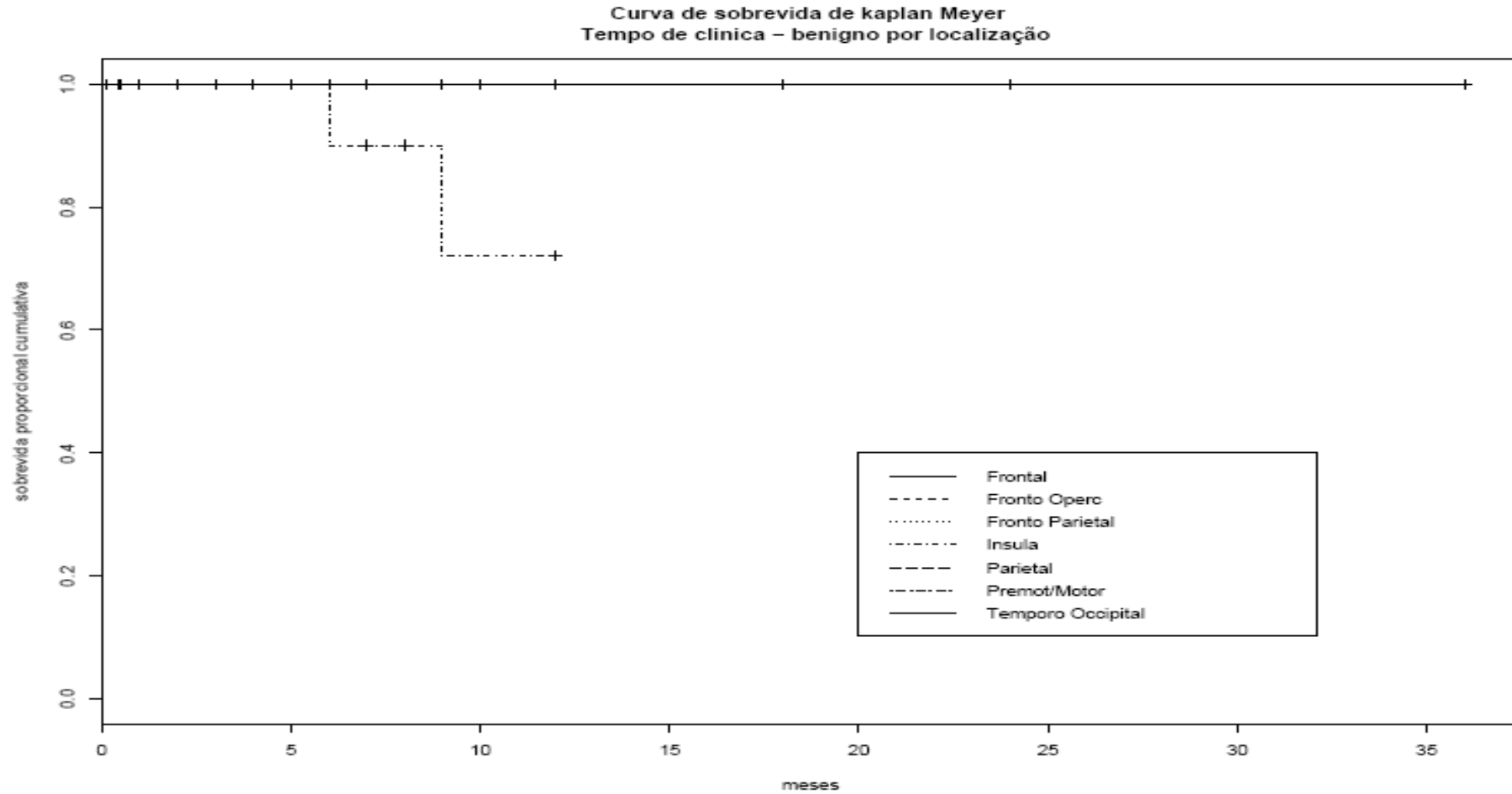
**Figura 13 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Tipo histológico’. Distinção de grupos entre diferentes tipos histologicos malignos.**



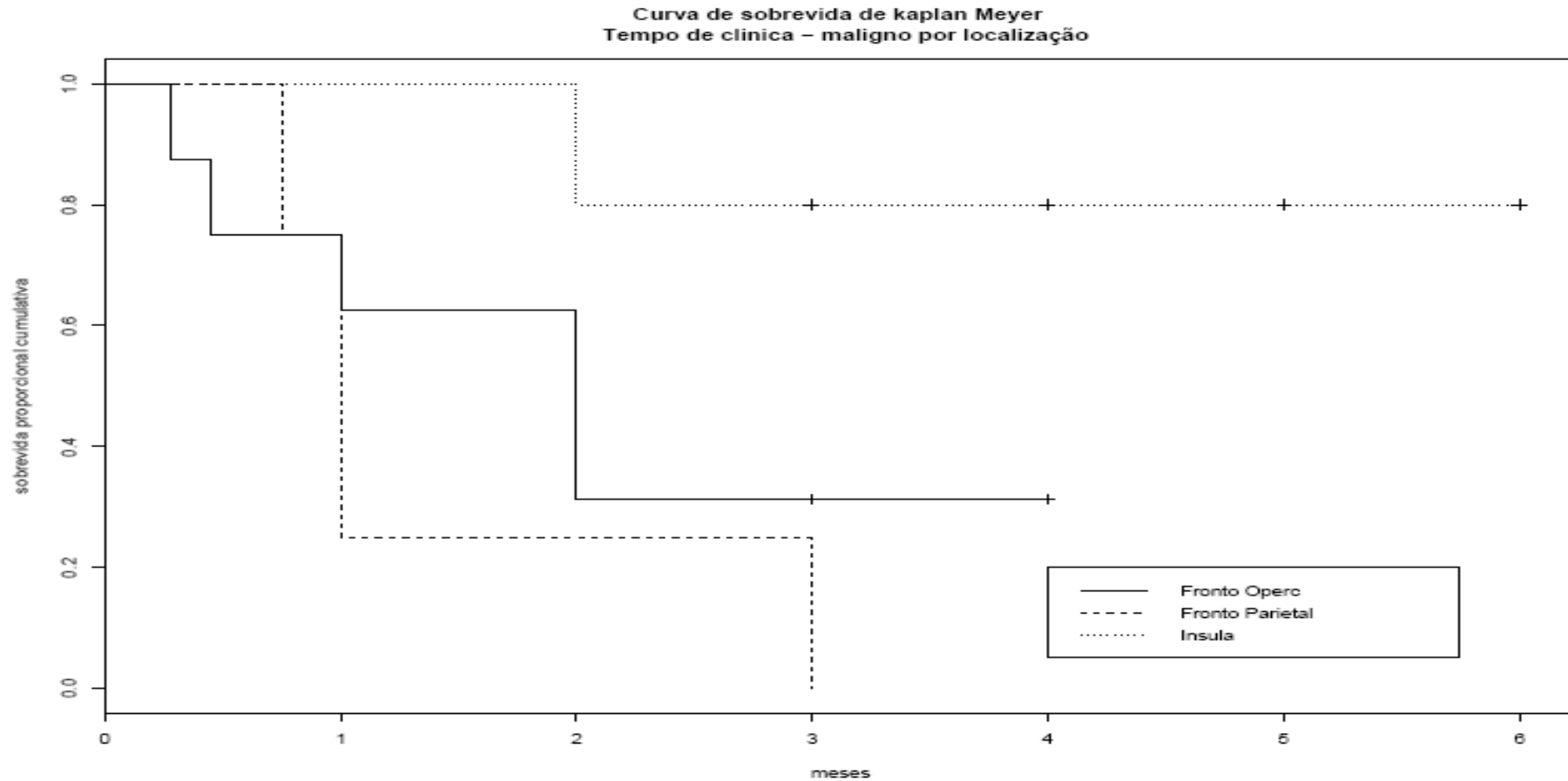
### ***8.2.5 Curvas de sobrevida de acordo com os fatores prognósticos tipo histológico e localização***

A avaliação das curvas de sobrevida, de acordo com o tipo histológico e a localização funcional dos tumores, não demonstrou diferenças significativas para tumores benignos, mas evidenciou sobrevida superior para as localizações insular e temporo-occipital, para tumores malignos. Poucos autores estudaram a evolução dos gliomas por área funcional, embora tenha sido descrito prognóstico mais favorável para lesões em região insular e temporal mediobasal<sup>(148;189)</sup>. Estas curvas podem indicar comportamentos biológicos distintos para as diferentes localizações funcionais.

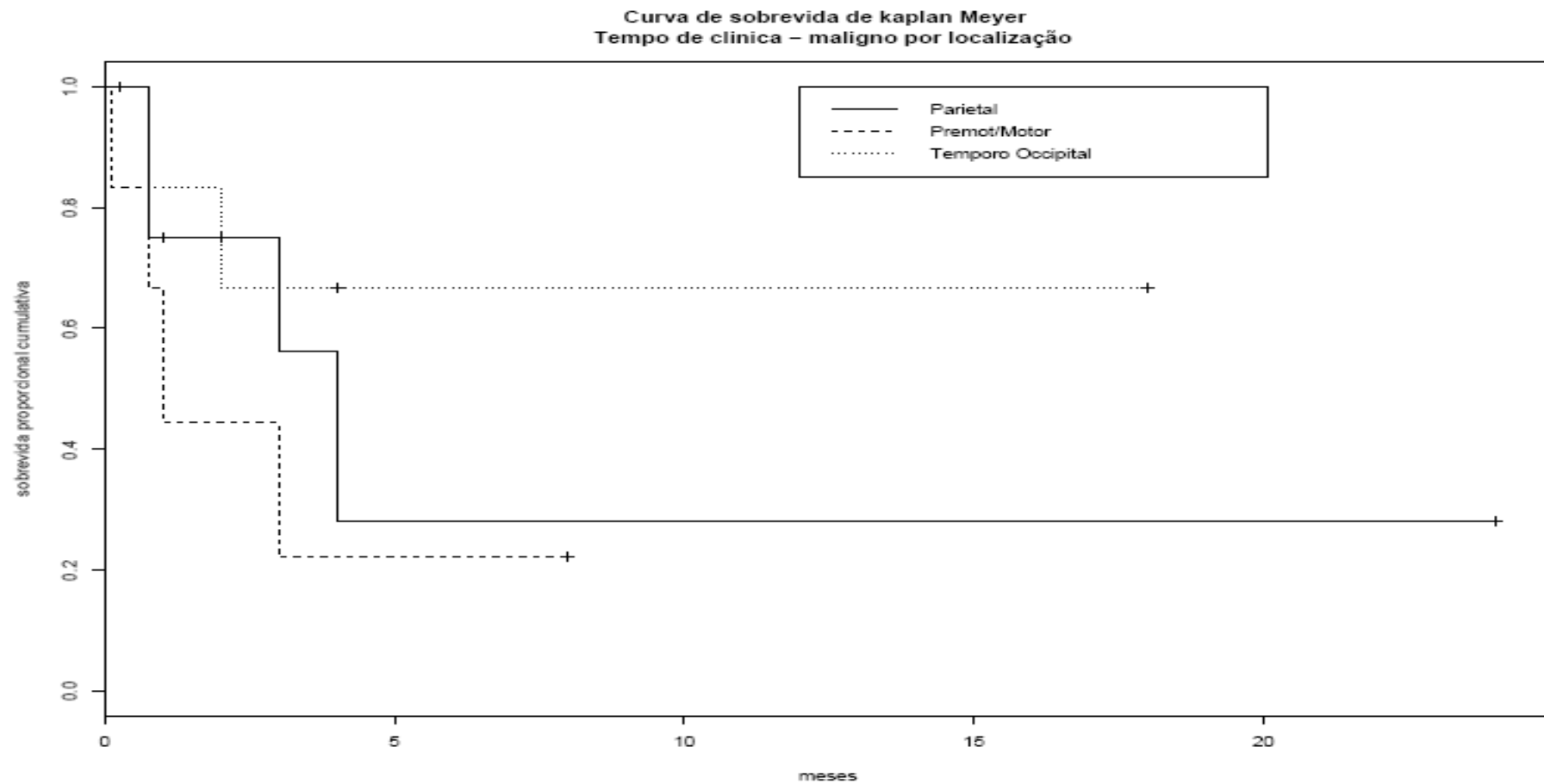
**Figura 14 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com os fatores prognósticos ‘Tipo histológico’ e ‘Localização tumoral’. Distinção de grupos do tipo histológico benigno por localização tumoral.**



**Figura 15 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevivência proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com os fatores prognósticos ‘Tipo histológico’ e ‘Localização tumoral’. Distinção de grupos do tipo histológico maligno pelas localizações tumorais predominantemente frontais.**



**Figura 16 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com os fatores prognósticos ‘Tipo histológico’ e ‘Localização tumoral’. Distinção de grupos do tipo histológico maligno pelas localizações tumorais predominantemente parieto-temporais.**

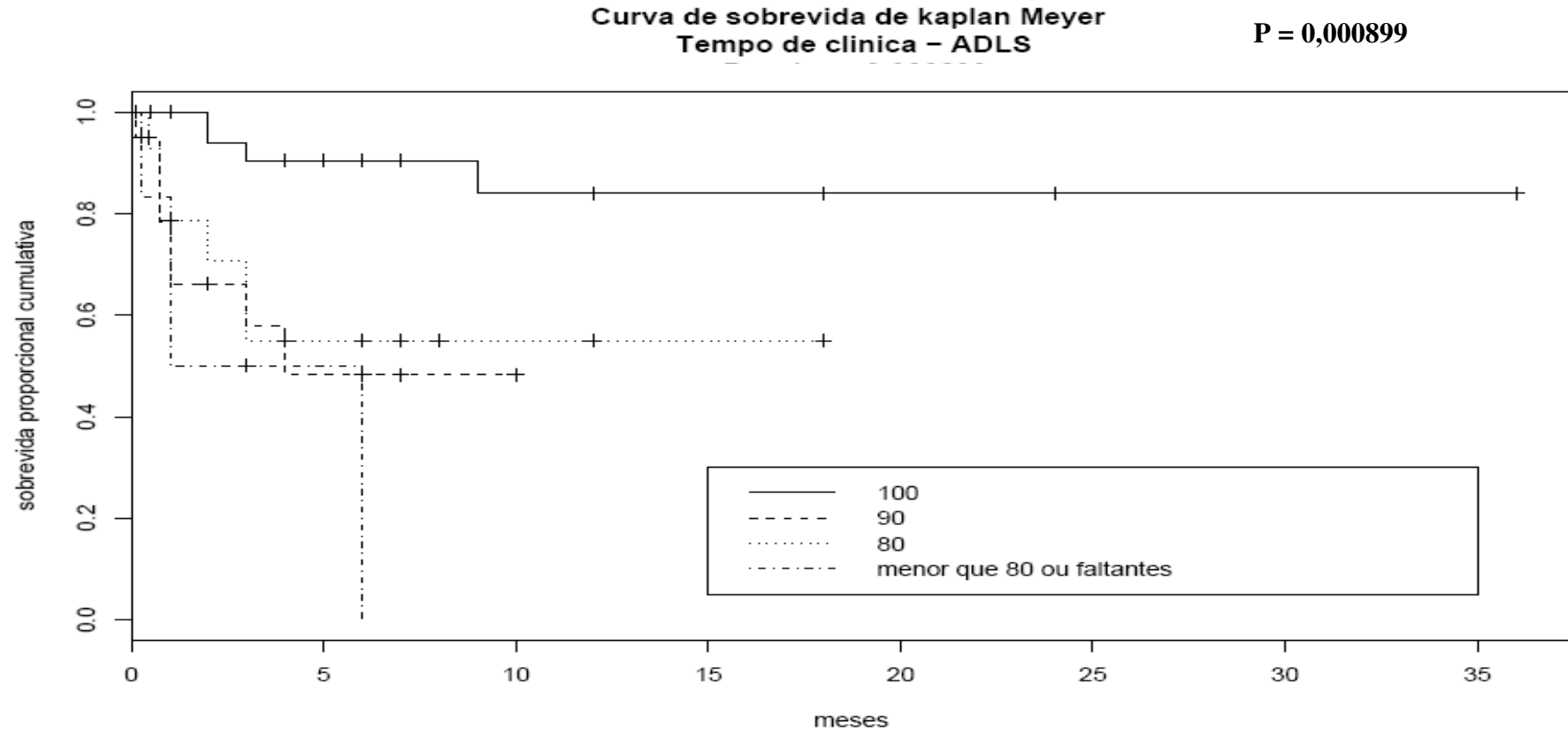




### ***8.2.6 Curvas de sobrevida de acordo com o fator prognóstico desempenho neurológico pós-operatório (ADSL)***

O impacto do estado neurológico e da recuperação funcional nas curvas de sobrevida foi altamente significativo. A probabilidade de sobrevida para pacientes sem déficit neurológico foi expressivamente maior que para pacientes com déficits leves e sem limitação ou dependência. A ocorrência de déficit ou limitação moderada, já com algum grau de dependência, associou-se a sobrevida ainda menor. A importância do desempenho neurológico e preservação da funcionalidade é bem reconhecida no tratamento dos gliomas<sup>(92;95;114;155)</sup>.

**Figura 17 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Performance neurológica pós-operatória’, aferida pela escala Schwab e England (ADSL). Distinção de grupos pelos percentis 100% a 80%.**



### ***8.2.7 Curvas de sobrevida de acordo com o fator prognóstico Volume tumoral residual***

A construção de curvas de sobrevida, de acordo com o volume tumoral residual, foi realizada a partir dos volumes mais freqüentes na série. Como para larga proporção de casos ocorreu redução tumoral a um volume mínimo, optamos por definição dos limites de volume mais freqüentemente encontrados (0,01, 0,1, 0,3 e 0,4 cm<sup>3</sup>). Para volumes residuais maiores, a variabilidade de volumes e de dados de seguimento não permitiu construção de curvas de sobrevida. As curvas de sobrevida calculadas não demonstraram diferenças estatísticas para os volumes residuais estudados. Segundo Keles<sup>(85)</sup> o volume tumoral residual que tem impacto prognóstico é de 10 cm<sup>3</sup>.

**Figura 18 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Volume tumoral residual’. Distinção de grupos pelo volume de 0,01 cm<sup>3</sup>.**

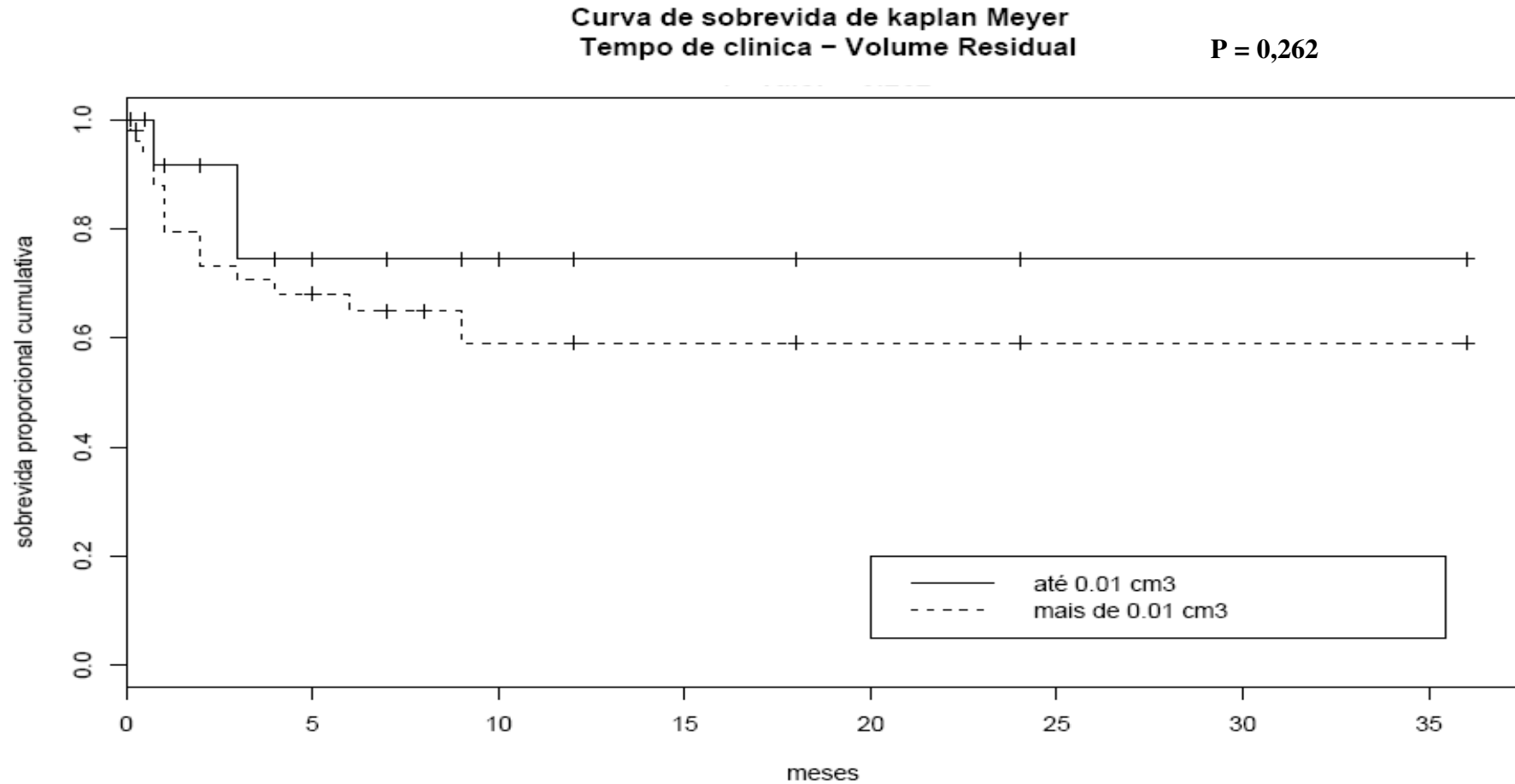


Figura 19 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Volume tumoral residual’. Distinção de grupos pelo volume de 0,1 cm<sup>3</sup>.

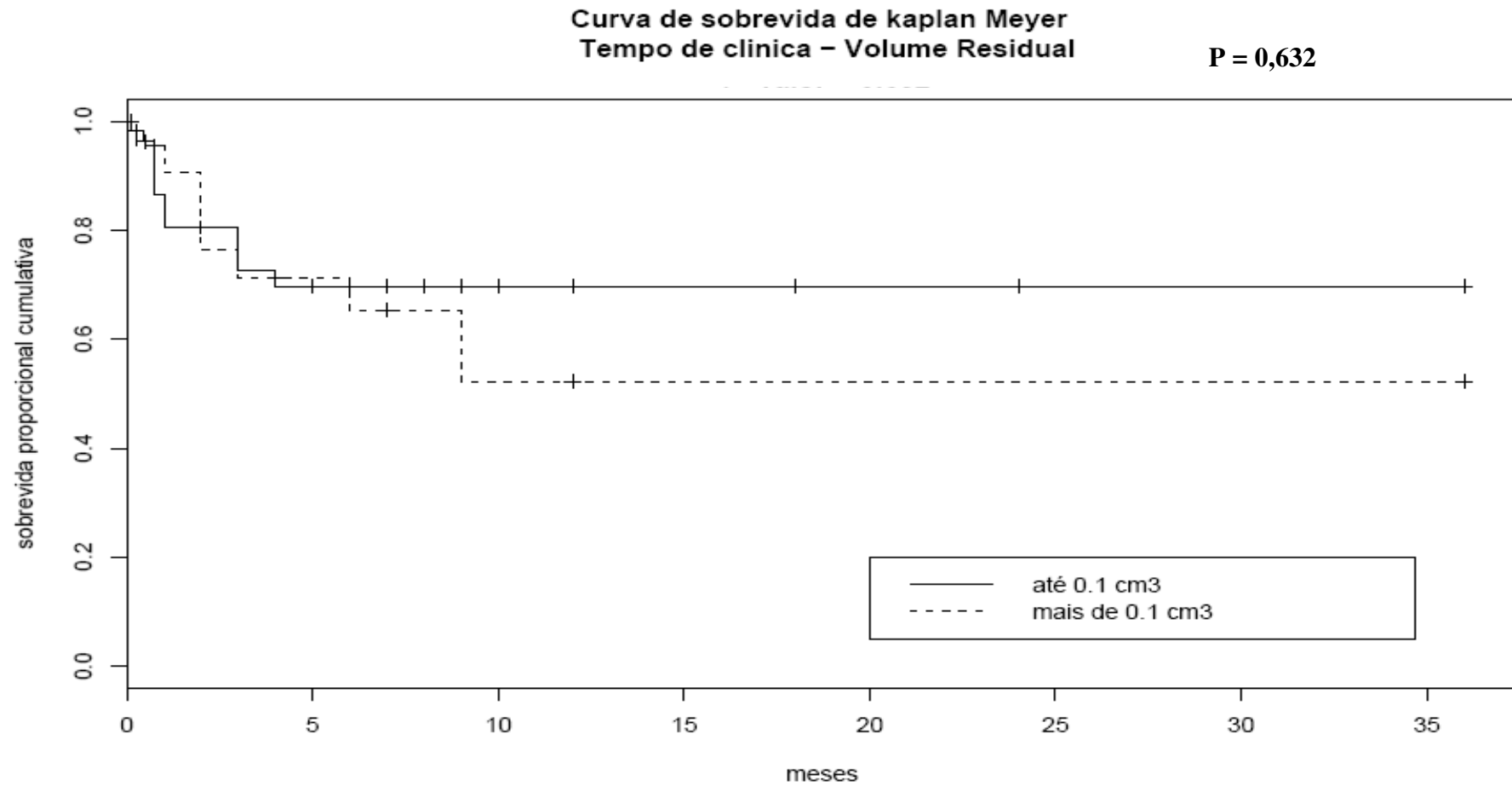


Figura 20 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Volume tumoral residual’. Distinção de grupos pelo volume de 0,3 cm<sup>3</sup>.

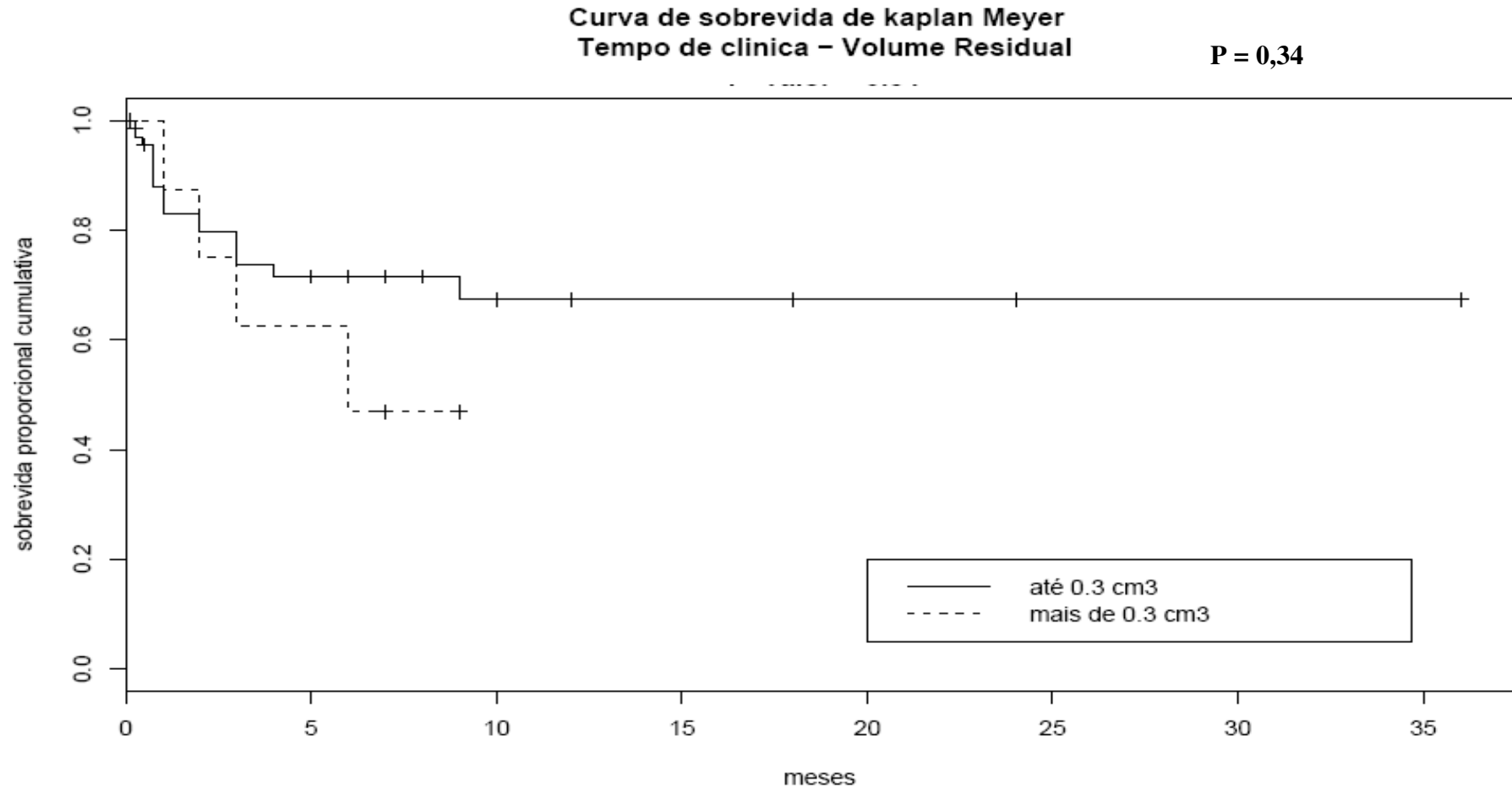
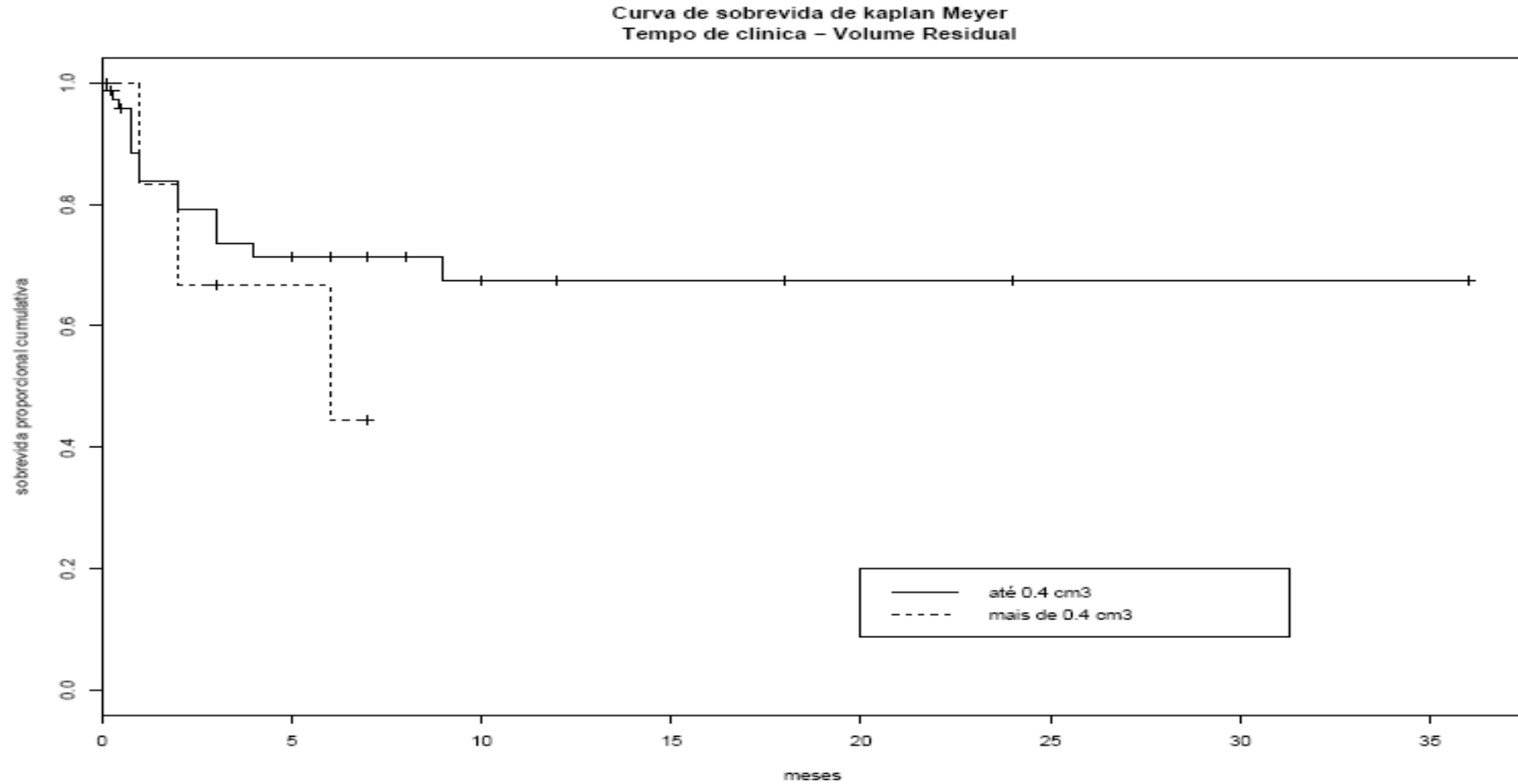


Figura 21 – Gráfico de linhas demonstrando a curva de sobrevida proporcional (curva de Kaplan-Meier) de pacientes com tumor cerebral primário em área eloqüente operados por craniotomia acordado, durante o período de seguimento, de acordo com o fator prognóstico ‘Volume tumoral residual’. Distinção de grupos pelo volume de  $0,4 \text{ cm}^3$ .



### ***8.2.8 Avaliação do impacto na qualidade de vida e nas atividades de vida diária***

Para melhor compreensão dos resultados da CA na ressecção de tumores cerebrais primários avaliamos itens de Qualidade de Vida (QV) e de Atividades de Vida Diária (AVD). Os motivos de incluir a avaliação de QV e AVD foram não somente seguir a tendência de literatura, mas auxiliar a compreensão do impacto da CA e de eventuais seqüelas no seu contexto psico-social. A proliferação de pesquisas sobre QV em neurocirurgia tem sido o resultado de inúmeras tendências em prática médica<sup>(11;62;70)</sup>. Os conceitos de qualidade de vida incluem sua natureza multidimensional (requerendo a avaliação dos domínios físico, mental e social) e a satisfação subjetiva do indivíduo mediante aspectos da sua saúde frente ao indivíduo ou ao seu grupo social<sup>(169)</sup>.

Conforme anteriormente citado utilizamos a escala Schwab & England e questionários de avaliação com perguntas sobre AVD e QV, para as aferições. Estes resultados, de acordo com cada localização funcional, são apresentados nas Tabelas 1 e 2.



**Tabela 1 – Principais características clínicas pré-operatórias e resultados clínicos alcançados nos primeiros 6 meses em 79 procedimentos de craniotomia acordado para tratamento de tumores cerebrais primários em áreas eloqüentes. Distribuição de acordo com as localizações funcionais.**

N/Media ± (desv pad)	Localização							TOTAL (%)
	Frontal Polar (esq)	Premot/motor	Opérculo	Frontal-Parietal	Parietal (esq)	Temporal-occipital	Ínsula	
<i>Pré-operatório</i>								
Karnofsky 90-100%	2	12	7 (p = .02)	5 (p = .03)	7	11	14	58 (73,4)
Karnofsky 80-70%	0	3	6	6 (p = .03)	3	1	2	21 (26,5)
Lentidão do pensamento	0	5	10 (p = .01)	5	4	4	8	36 (45,5)
Déficit motor	0	8	9	10 (p = .002)	4	2	7	40 (50,5)
Déficit de fala**	1	4	11 (p < .001)	5	5	4	4	34 (43,0)
Déficit de memória	1	1	5	2	4	5	5	23 (29,1)
<i>Pós-operatório 6 meses</i>								
AVD* 100-90%	2	14	8	9	8	11	7 (p = .002)	59 (74,6)
AVD 80%	0	1	2	1	2	1	7 (p < .001)	14 (17,7)
Déficit motor	0	5	4	7 (p = .023)	2	0	8	26 (32,9)
Déficit de fala**	1	4	9 (p = .008)	3	5	3	4	29 (36,7)
Déficit de memória	1	1	4	2	2	6	8 (p = .06)	24 (30,3)
Satisfeito com resultados	2	15	12	10	10	12	10	71 (89,8)
Repetiria o procedimento	2	14	13	10	9	11	9	68 (86,0)

**Onde:**

\* Atividades de vida diária pela escala de Schwab & England.

\*\* Déficit de fala sensitivo, motor ou ambos.

**Tabela 2 – Qualidade de vida, atividades de vida diária e resultados funcionais alcançados até fevereiro de 2008, em 79 procedimentos de craniotomia acordado e tratamentos complementares para tumores cerebrais primários em áreas eloquentes. Distribuição de acordo com as localizações funcionais.**

N/Media ± (desv pad)	Localização							TOTAL (%)
	Frontal Polar (esq)	Premot/motor	Opérculo	Frontal-Parietal	Parietal (esq)	Temporal-occipital	Ínsula	
<i>Pós-operatório Tardio</i> F								
Óbitos	0	4	6	4	4	2	4	24 (30,3)
Sobreviventes	2	11	7	7	6	10	12	55 (69,6)
Progressão e reoperação	0	2	2	2	1	2	5	14 (25,4)
AVD* 100-90%	2	10	5	7	5	9	8 (p = .09)	46 (83,6)
AVD 80-70%	0	1	2	0	1	1	4	9 (16,3)
Está trabalhando	2	4	0	3	1	1	0	11 (20,0)
Está estudando	0	1	2	2	1	5	0	11 (20,0)
Aposentou-se pela doença	0	5	3	1	3	2	8	22 (40,0)
Executa atividades do lar	2	11	5	7	6	10	8	49 (89,0)
Não exerce atividades	0	0	2	1	0	0	2	5 (9,0)
Cuida de si mesmo	2	11	7	7	6	10	11	54 (98,1)
Necessita de auxílio parcial	0	1	1	0	1	1	3	7 (12,7)
Vida social preservada	2	8	3	6	2	8	5	34 (61,8)
Mudou vida social/conjugal	0	1	2	1	0	1	2	7 (12,7)
Apresentou depressão	0	0	0	1	0	1	1	3 (5,4)

**Onde:**

\* Atividades de vida diária pela escala de Schwab & England.

F Última avaliação ambulatorial.

Para os primeiros 6 meses de evolução pós-operatória, possivelmente ainda sem efeitos deletérios de tratamentos adjuvantes, o desempenho neurológico, medido pela escalas de Karnofsky e Schwab & England, manteve-se similar ao pré-operatório (Tabela 1). Ocorreu melhora pós-operatória motora e de fala em cerca de 30% e 20% dos casos, o que não causou impacto na funcionalidade aferida (AVD), mas teve correlação com o alto índice de satisfação (89,9%). Somente para a localização insular ocorreu redução de atividades de vida diária.

O seguimento em longo prazo, para pacientes sobreviventes, com ou sem recidiva tumoral, demonstrou estabilidade aparente dos dados de QV e AVD (Tabela 2). A maioria dos pacientes sobreviventes manteve funcionalidade, com 83,6% permanecendo na faixa de 90 a 100% da escala de AVD. A maior parte dos pacientes manteve independência para cuidar de si mesmo e para realizar atividades do lar (entre 89 e 90,1%). O número de pacientes que solicitou e conseguiu efetivar processo de aposentadoria foi elevado (40%). Somente 20% dos pacientes procuraram ingressar ou manter atividade de ensino. Apenas 61,8% dos pacientes afirmaram claramente manter vida social normal, embora somente 12,7% tenham referido mudança substancial na vida familiar ou social. Não foram observadas diferenças estatísticas entre as localidades funcionais.

Estes resultados sugerem que a CA não influi de forma a agravar a QV e funcionalidade dos pacientes acometidos por TCP em áreas eloqüentes. A evolução natural de progressão dos tumores e piora neurológica global foi aparentemente compensada pelas terapias, para os pacientes sobreviventes.

## CAPÍTULO 9

### CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

#### 9.1 Conclusões

A técnica de craniotomia com paciente plenamente acordado é factível de ser realizada em nossas condições, a despeito das atuais limitações de ordem econômica, limitação de recursos materiais e humanos. Mesmo nas condições de atendimento público em serviço neurocirúrgico de grande porte, com insuficiência parcial de equipamentos sofisticados, a CA demonstrou:

- bons índices de ressecção tumoral;
- bons resultados clínicos;
- baixos riscos de piora neurológica prolongada ou permanente;
- bons índices de funcionalidade pós operatória;
- alto índice de satisfação e aceitação pelos pacientes;.

A carência de equipamentos pré e intra-operatórios, foi suplantada pela formação de equipe multidisciplinar de tratamento por CA. Isto permitiu o atendimento a lesões ainda mais críticas, maiores e de maior risco. Não foi possível, portanto, comparar os resultados da CA sem e com equipe multidisciplinar, posto terem se tornado grupos significativamente diferentes. Para ambas modalidades, os resultados foram bons e seguros.

Observamos que os antecedentes de cirurgia oncológica prévia, contrariamente ao esperado<sup>(20;38;166)</sup>, não aumentaram os riscos do procedimento. Tendência a melhor resposta foi observada para este grupo de reoperação, sugerindo que o tratamento por reintervenções cirúrgicas e ou reintervenções por demais técnicas adjuvantes seja a modalidade adequada na condução dos gliomas. O tempo de seguimento de nosso estudo, embora longo, ainda não permite maiores conclusões comparativas sobre fatores prognósticos, sendo as curvas de sobrevida similares às encontradas na literatura pesquisada<sup>(6;95;129;188)</sup>.

No estudo das áreas funcionais, nossos dados sugerem que as localizações insular e fronto-opercular esquerda sejam de maior complexidade e correlacionem-se a maior risco cirúrgico. Para tais localizações, o cirurgião, possivelmente, deve almejar menores índices de ressecção e ter maior vigilância no quadro clínico intra-operatório. De forma geral, nossos resultados, por área eloqüente, foram similares aos relatados na literatura<sup>(7;12-14;25;49;51;55;151;167)</sup>. A análise da evolução neurológica pós-operatória demonstrou que a piora pós-operatória apresentada em 14 a 35% dos casos tem curta duração, mais correlacionável à manipulação cirúrgica e efeitos mecânicos do que a eventos plásticos. Para a localização insular, maior risco de incidência de isquemias foi observado, o que deve nortear o plano cirúrgico.

## **9.2 Considerações finais**

Alguns pontos fundamentais sobre a CA ainda hoje merecem discussão e definição. Como definir as diferentes técnicas anestésicas e quais as vantagens e riscos de cada uma? Como, adequadamente, classificar ou graduar lesões localizadas em áreas eloqüentes? Como informar com precisão diferentes localizações sem um sistema referencial definido? Como comparar diferentes técnicas de localização pré-operatória, mapeamento e monitorização intra-operatórios? Qual a melhor técnica para cada localização funcional?

Somente após algumas destas respostas, poderemos compreender melhor qual o papel da neurocirurgia no tratamento dos tumores cerebrais primários em áreas cerebrais eloqüentes.

## REFERÊNCIAS

- (1) Al-Homoud S, Purkayastha S, Aziz O, Smith JJ, Thompson MD, Darzi AW, et al. Evaluating operative risk in colorectal cancer surgery: ASA and POSSUM-based predictive models. *Surg Oncol* 2004 Aug;13(2-3):83-92.
- (2) Alberstone CD, Skirboll SL, Benzel EC, Sanders JA, Hart BL, Baldwin NG, et al. Magnetic source imaging and brain surgery: presurgical and intraoperative planning in 26 patients. *J Neurosurg* 2000 Jan;92(1):79-90.
- (3) Archer DP, McKenna JM, Morin L, Ravussin P. Conscious-sedation analgesia during craniotomy for intractable epilepsy: a review of 354 consecutive cases. *Can J Anaesth* 1988 Jul;35(4):338-44.
- (4) Archibald YM, Lunn D, Ruttan LA, Macdonald DR, Del Maestro RF, Barr HW, et al. Cognitive functioning in long-term survivors of high-grade glioma. *J Neurosurg* 1994 Feb;80(2):247-53.
- (5) Australian Institute of Health and Welfare, Australian Association of Cancer Registries. *Cancer in Australia: 1995 incidence and mortality data for 1995 and selected data for 1996.* 1995.
- (6) Awwad S, Cull A, Gregor A. Long-term survival in adult hemispheric glioma: prognostic factors and quality of outcome. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1990 Nov;2(6):343-6.
- (7) Balki M, Manninen PH, McGuire GP, El-Beheiry H, Bernstein M. Venous air embolism during awake craniotomy in a supine patient. *Can J Anaesth* 2003 Oct ;50 (8 ):835 -850(8):835-8.
- (8) Bambakidis NC, Sunshine JL, Faulhaber PF, Tarr RW, Selman WR, Ratcheson RA. Functional evaluation of arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus* 2001;11(5):e2.
- (9) Bampoe J, Bernstein M. The role of surgery in low grade gliomas. *J Neurooncol* 1999 May;42(3):259-69.
- (10) Bampoe J, Laperriere N, Pintilie M, Glen J, Micallef J, Bernstein M. Quality of life in patients with glioblastoma multiforme participating in a randomized study of brachytherapy as a boost treatment. *J Neurosurg* 2000 Dec;93(6):917-26.
- (11) Bampoe J, Ritvo P, Bernstein M. Quality of life in patients with brain tumor: what's relevant in our quest for therapeutic efficacy. *Neurosurg Focus* 1998 Jun 15;4(6):e6.
- (12) Bello L, Acerbi F, Giussani C, Baratta P, Taccone P, Songa V, et al. Intraoperative language localization in multilingual patients with gliomas. *Neurosurgery* 2006 Jul;59(1):115-25.

- (13) Bello L, Gallucci M, Fava M, Carrabba G, Giussani C, Acerbi F, et al. Intraoperative subcortical language tract mapping guides surgical removal of gliomas involving speech areas. *Neurosurgery* 2007 Jan;60(1):67-80.
- (14) Benzagmout M, Gatignol P, Duffau H. Resection of World Health Organization Grade II gliomas involving Broca's area: methodological and functional considerations. *Neurosurgery* 2007 Oct;61(4):741-52.
- (15) Berger MS. Lesions in functional ("eloquent") cortex and subcortical white matter. *Clin Neurosurg* 1994;41:444-63.:444-63.
- (16) Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994 Sep 15;74(6):1784-91.
- (17) Berger MS, Hadjipanayis CG. Surgery of Intrinsic Cerebral Tumors. *Neurosurgery* 2007;61([SHC Suppl 1]):279-305.
- (18) Berger MS, Rostomily RC. Low grade gliomas: functional mapping resection strategies, extent of resection, and outcome. *J Neurooncol* 1997 Aug;34(1):85-101.
- (19) Berger MS, Stieg PE, Danks RA, Schwartz RB, Folkherth RD. Lesions in eloquent cortex. *Neurosurgery* 1997 May;40(5):1059-63.
- (20) Berger MS, Tucker A, Spence A, Winn HR. Reoperation for glioma. *Clin Neurosurg* 1992;39:172-86.
- (21) Bernstein M. Low-grade gliomas: in search of evidence-based treatment. *Clin Neurosurg* 1997;44:315-30.
- (22) Bernstein M. Outpatient craniotomy for brain tumor: a pilot feasibility study in 46 patients. *Can J Neurol Sci* 2001 May;28(2):120-4.
- (23) Bernstein M, Laperriere N, Leung P, McKenzie S. Interstitial brachytherapy for malignant brain tumors: preliminary results. *Neurosurgery* 1990 Mar;26(3):371-9.
- (24) Black P. Management of malignant glioma: role of surgery in relation to multimodality therapy. *J Neurovirol* 1998 Apr;4(2):227-36.
- (25) Blanshard HJ, Chung F, Manninen PH, Taylor MD, Bernstein M. Awake craniotomy for removal of intracranial tumor: considerations for early discharge. *Anesth Analg* 2001 Jan;92(1):89-94.
- (26) Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer* 1991 Oct;64(4):769-74.
- (27) Bookheimer S. Pre-surgical language mapping with functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychol Rev* 2007 Jun;17(2):145-55.
- (28) Bookheimer SY, Zeffiro TA, Blaxton TA, Gaillard PW, Theodore WH. Activation of language cortex with automatic speech tasks. *Neurology* 2000 Oct 24;55(8):1151-7.

- (29) Brasil-Neto JP, McShane LM, Fuhr P, Hallett M, Cohen LG. Topographic mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reproducibility. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992 Feb;85(1):9-16.
- (30) Brell M, Conesa G, Acebes JJ. [Intraoperative cortical mapping in the surgical resection of low-grade gliomas located in eloquent areas]. *Neurocirugia (Astur)* 2003 Dec;14(6):491-503.
- (31) Buchner H, Adams L, Knepper A, Ruger R, Laborde G, Gilsbach JM, et al. Preoperative localization of the central sulcus by dipole source analysis of early somatosensory evoked potentials and three-dimensional magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 1994 May;80(5):849-56.
- (32) Bulsara KR, Johnson J, Villavicencio AT. Improvements in brain tumor surgery: the modern history of awake craniotomies. *Neurosurg Focus* 2005 Apr 15;18(4):e5.
- (33) Cabantog AM, Bernstein M. Complications of first craniotomy for intra-axial brain tumour. *Can J Neurol Sci* 1994 Aug;21(3):213-8.
- (34) Cairncross JG. Low-grade glioma: the case for delayed surgery. *Clin Neurosurg* 1995;42:391-8.:391-8.
- (35) Cavaliere R, Lopes MB, Schiff D. Low-grade gliomas: an update on pathology and therapy. *Lancet Neurol* 2005 Nov;4(11):760-70.
- (36) Cedzich C, Taniguchi M, Schafer S, Schramm J. Somatosensory evoked potential phase reversal and direct motor cortex stimulation during surgery in and around the central region. *Neurosurgery* 1996 May;38(5):962-70.
- (37) Chang SM, Parney IF, Huang W, Anderson FA, Jr., Asher AL, Bernstein M, et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *JAMA* 2005 Feb 2;293(5):557-64.
- (38) Chang SM, Parney IF, McDermott M, Barker FG, Schmidt MH, Huang W, et al. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *J Neurosurg* 2003 Jun;98(6):1175-81.
- (39) Claus EB, Black PM. Survival rates and patterns of care for patients diagnosed with supratentorial low-grade gliomas: data from the SEER program, 1973-2001. *Cancer* 2006 Mar 15;106(6):1358-63.
- (40) Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Io-Iacono D, Talos F, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 2005 Mar 15;103(6):1227-33.
- (41) Coates A. Prognostic implications of quality of life. *Cancer Treat Rev* 1993;19 Suppl A:53-7.
- (42) Coates A, Gebiski V. On the receiving end. VI. Which dimensions of quality-of-life scores carry prognostic information? *Cancer Treat Rev* 1996 Jan;22 Suppl A:63-7.



- (43) Coates A, GebSKI V, Signorini D, Murray P, McNeil D, Byrne M, et al. Prognostic value of quality-of-life scores during chemotherapy for advanced breast cancer. Australian New Zealand Breast Cancer Trials Group. *J Clin Oncol* 1992 Dec;10(12):1833-8.
- (44) Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 Aug 31;96(18):10422-7.
- (45) Cukiert A, Gronich G, Marino JR. Surgical approaches to tumors and epileptogenic zones close to Wernicke's area. *Arq Neuropsiquiatr* 1995 Sep;53(3-B):587-91.
- (46) Curran WJ, Jr., Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Nelson DF, et al. Does extent of surgery influence outcome for astrocytoma with atypical or anaplastic foci (AAF)? A report from three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *J Neurooncol* 1992 Mar;12(3):219-27.
- (47) Danks RA, Aglio LS, Gugino LD, Black PM. Craniotomy under local anesthesia and monitored conscious sedation for the resection of tumors involving eloquent cortex. *J Neurooncol* 2000 Sep;49(2):131-9.
- (48) Davis FG, Freels S, Grutsch J, Barlas S, Brem S. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *J Neurosurg* 1998 Jan;88(1):1-10.
- (49) de Amorim RL, de Almeida AN, de Aguiar PH, Fonoff ET, Itshak S, Fuentes D, et al. Cortical stimulation of language fields under local anesthesia: optimizing removal of brain lesions adjacent to speech areas. *Arq Neuropsiquiatr* 2008 Sep;66(3A):534-8.
- (50) Duffau H. New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: functional brain mapping, connectionism and plasticity--a review. *J Neurooncol* 2006 Aug;79(1):77-115.
- (51) Duffau H. Contribution of cortical and subcortical electrostimulation in brain glioma surgery: methodological and functional considerations. *Neurophysiol Clin* 2007 Dec;37(6):373-82.
- (52) Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Lopes M, et al. Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Jul;74(7):901-7.
- (53) Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Taillandier L, et al. Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. *J Neurosurg* 2003 Apr;98(4):764-78.
- (54) Duffau H, Capelle L, Sichez N, Denvil D, Lopes M, Sichez JP, et al. Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomico-functional study. *Brain* 2002 Jan;125(Pt 1):199-214.

- (55) Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Capelle L, Taillandier L. Contribution of intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways: a consecutive series of 115 patients operated on for a WHO grade II glioma in the left dominant hemisphere. *J Neurosurg* 2008 Sep;109(3).
- (56) Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L. New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain* 2005 Apr;128(Pt 4):797-810.
- (57) Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez JP, Van ER, et al. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Jun;76(6):845-51.
- (58) Ebel H, Ebel M, Schillinger G, Klimek M, Sobesky J, Klug N. Surgery of intrinsic cerebral neoplasms in eloquent areas under local anesthesia. *Minim Invasive Neurosurg* 2000 Dec;43(4):192-6.
- (59) Ebeling U, Kothbauer K. Circumscribed low grade astrocytomas in the dominant opercular and insular region: a pilot study. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;132(1-3):66-74.
- (60) Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ, Eltringham JR, Morantz RA, Schulman SF, et al. A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurosurg* 1993 Jun;78(6):909-14.
- (61) Fadul C, Wood J, Thaler H, Galicich J, Patterson RH, Jr., Posner JB. Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. *Neurology* 1988 Sep;38(9):1374-9.
- (62) Fox S. Use of a quality of life instrument to improve assessment of brain tumor patients in an outpatient setting. *J Neurosci Nurs* 1998 Oct;30(5):322-5.
- (63) Fried I, Nenov VI, Ojemann SG, Woods RP. Functional MR and PET imaging of rolandic and visual cortices for neurosurgical planning. *J Neurosurg* 1995 Nov;83(5):854-61.
- (64) Fukaya C, Katayama Y, Yoshino A, Kobayashi K, Kasai M, Yamamoto T. Intraoperative wake-up procedure with propofol and laryngeal mask for optimal excision of brain tumour in eloquent areas. *J Clin Neurosci* 2001 May;8(3):253-5.
- (65) Gallen CC, Schwartz BJ, Bucholz RD, Malik G, Barkley GL, Smith J, et al. Presurgical localization of functional cortex using magnetic source imaging. *J Neurosurg* 1995 Jun;82(6):988-94.
- (66) Giles GG, Gonzalez RG. Epidemiology of brain tumors and factors in prognosis. In: Kaye AH, Laws ERJ, editors. *Brain tumors: An encyclopedic approach*. Second edition ed. New York: Churchill-Livingstone; 2001. p. 51-70.
- (67) Gilles FH, Sobel EL, Tavare CJ, Leviton A, Hedley-Whyte ET. Age-related changes in diagnoses, histological features, and survival in children with brain tumors: 1930-

1979. The Childhood Brain Tumor Consortium. *Neurosurgery* 1995 Dec;37(6):1056-68.
- (68) Giovagnoli AR, Boiardi A. Cognitive impairment and quality of life in long-term survivors of malignant brain tumors. *Ital J Neurol Sci* 1994 Dec;15(9):481-8.
- (69) Giovagnoli AR, Silvani A, Colombo E, Boiardi A. Facets and determinants of quality of life in patients with recurrent high grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Apr;76(4):562-8.
- (70) Giovagnoli AR, Tamburini M, Boiardi A. Quality of life in brain tumor patients. *J Neurooncol* 1996 Oct;30(1):71-80.
- (71) Gregor A, Cull A, Traynor E, Stewart M, Lander F, Love S. Neuropsychometric evaluation of long-term survivors of adult brain tumours: relationship with tumour and treatment parameters. *Radiother Oncol* 1996 Oct;41(1):55-9.
- (72) Guidelines and Outcomes Committee of the American Association of Neurological Surgeons. Practice parameters in adults with suspected or known supratentorial nonoptic pathway low-grade glioma. *Neurosurg Focus* 1998 Jun 15;4(6):e10.
- (73) Gupta DK, Chandra PS, Ojha BK, Sharma BS, Mahapatra AK, Mehta VS. Awake craniotomy versus surgery under general anesthesia for resection of intrinsic lesions of eloquent cortex-A prospective randomised study. *Clin Neurol Neurosurg* 2007 Feb 12.
- (74) Haglund MM, Berger MS, Shamseldin M, Lettich E, Ojemann GA. Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. *Neurosurgery* 1994 Apr;34(4):567-76.
- (75) Harbaugh KS, Black PM. Strategies in the surgical management of malignant gliomas. *Semin Surg Oncol* 1998 Jan;14(1):26-33.
- (76) Helseth A, Mork SJ. Neoplasms of the central nervous system in Norway. III. Epidemiological characteristics of intracranial gliomas according to histology. *APMIS* 1989 Jun;97(6):547-55.
- (77) Hentschel SJ, Sawaya R. Optimizing outcomes with maximal surgical resection of malignant gliomas. *Cancer Control* 2003 Mar;10(2):109-14.
- (78) Hund M, Rezai AR, Kronberg E, Cappell J, Zonenshayn M, Ribary U, et al. Magnetoencephalographic mapping: basic of a new functional risk profile in the selection of patients with cortical brain lesions. *Neurosurgery* 1997 May;40(5):936-42.
- (79) Johannesen TB, Langmark F, Lote K. Progress in long-term survival in adult patients with supratentorial low-grade gliomas: a population-based study of 993 patients in whom tumors were diagnosed between 1970 and 1993. *J Neurosurg* 2003 Nov ;99(5):854-6299(5):854-62.
- (80) KAPLAN EL, MEIER P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.

- (81) Kayama T, Tominaga T, Yoshimoto T. Management of pilocytic astrocytoma. *Neurosurg Rev* 1996;19(4):217-20.
- (82) Kaye AH, Laws ERJ. Historical perspective. In: Kaye AH, Laws ERJ, editors. *Brain tumors: An encyclopedic approach*. Second edition ed. New York: Churchill-Livingstone; 2001. p.3-8.
- (83) Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 2001 Nov;95(5):735-45.
- (84) Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 2001 Nov ;95 (5 ):735-4595(5):735-45.
- (85) Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Berger MS. Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy. *J Neurosurg* 2004 Jan;100(1):41-6.
- (86) Kiwit JC, Floeth FW, Bock WJ. Survival in malignant glioma: analysis of prognostic factors with special regard to cytoreductive surgery. *Zentralbl Neurochir* 1996;57(2):76-88.
- (87) Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002 Mar;61(3):215-25.
- (88) Kliehues P, Burger PC, Scheithauer BW. *Histological Typing of Tumours of The Central Nervous System. WHO International Histological Classification of Tumour*. second ed. New York: Springer-Verlag; 1993.
- (89) Kliehues P, Cavenee WK. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumors of Nervous System*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2000.
- (90) Kombos T, Suess O, Ciklatekerlio O, Brock M. Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *J Neurosurg* 2001 Oct;95(4):608-14.
- (91) Kral T, Kurthen M, Schramm J, Urbach H, Meyer B. Stimulation mapping via implanted grid electrodes prior to surgery for gliomas in highly eloquent cortex. *Neurosurgery* 2006 Feb;58(1 Suppl):ONS36-ONS43.
- (92) Lacroix M, bi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001 Aug;95(2):190-8.
- (93) Larkin M. Neurosurgeons wake up to awake-brain surgery. *Lancet* 1999 May 22;353(9166):1772.

- (94) Latif AZ, Signorini D, Gregor A, Whittle IR. The costs of managing patients with malignant glioma at a neuro-oncology clinic. *Br J Neurosurg* 1998 Apr;12(2):118-22.
- (95) Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003 Sep;99(3):467-73.
- (96) Laws ERJ. Radical resection for the treatment of glioma. *Clin Neurosurg* 1995;42:480-7.:480-7.
- (97) Laws ERJ, Thapar K. Surgical aspects and general management of astrocytomas. In: American Association of Neurological Surgeons (AANS), editor. *Benign Cerebral Glioma, Volume II*. 2 ed. 1994. p.381-95.
- (98) Lazar RM. Neuropsychological function and brain arteriovenous malformations: redefining eloquence as a risk for treatment. *Neurosurg Focus* 2001;11(5):e4.
- (99) Leibel SA, Gutin PH, Wara WM, Silver PS, Larson DA, Edwards MS, et al. Survival and quality of life after interstitial implantation of removable high-activity iodine-125 sources for the treatment of patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 Dec;17(6):1129-39.
- (100) Lynch JC, Camera L, Escosteguy C, Kislanov S, Pereira C, Berteli J. [Supratentorial low grade glioma in adults: an experience with 23 surgical cases]. *Arq Neuropsiquiatr* 2004 Jun;62(2B):507-12.
- (101) Mack PF, Perrine K, Kobylarz E, Schwartz TH, Lien CA. Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004 Jan;16(1):20-5.
- (102) Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness VS, Jr., et al. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex* 2005 Jun;15(6):854-69.
- (103) Makris N, Worth AJ, Sorensen AG, Papadimitriou GM, Wu O, Reese TG, et al. Morphometry of in vivo human white matter association pathways with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997 Dec;42(6):951-62.
- (104) Manninen P, Contreras J. Anesthetic considerations for craniotomy in awake patients. *Int Anesthesiol Clin* 1986;24(3):157-74.
- (105) Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gomez JB, Martinez-Sarries J, Bermejo F. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord* 1994 Jan;9(1):76-83.
- (106) McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults--1977-1988. *Neurosurgery* 1992 Oct;31(4):636-42.
- (107) Medical Research Council. Prognostic factors for high-grade malignant glioma: development of a prognostic index. A Report of the Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *J Neurooncol* 1990 Aug;9(1):47-55.

- (108) Meyer FB, Bates LM, Goerss SJ, Friedman JA, Windschitl WL, Duffy JR, et al. Awake craniotomy for aggressive resection of primary gliomas located in eloquent brain. *Mayo Clin Proc* 2001 Jul;76(7):677-87.
- (109) Mikuni N, Okada T, Enatsu R, Miki Y, Hanakawa T, Urayama S, et al. Clinical impact of integrated functional neuronavigation and subcortical electrical stimulation to preserve motor function during resection of brain tumors. *J Neurosurg* 2007 Apr;106(4):593-8.
- (110) Mineo JF, Bordron A, Baroncini M, Ramirez C, Maurage CA, Blond S, et al. Prognosis factors of survival time in patients with glioblastoma multiforme: a multivariate analysis of 340 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2007 Mar;149(3):245-52.
- (111) Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996 Oct 1;78(7):1470-6.
- (112) Monteiro GT, Koifman S. [Brain tumors mortality in Brazil, 1980-1998]. *Cad Saude Publica* 2003 Jul;19(4):1139-51.
- (113) Morioka T, Yamamoto T, Mizushima A, Tombimatsu S, Shigeto H, Hasuo K, et al. Comparison of magnetoencephalography, functional MRI, and motor evoked potentials in the localization of the sensory-motor cortex. *Neurol Res* 1995 Oct;17(5):361-7.
- (114) Nakamura M, Konishi N, Tsunoda S, Nakase H, Tsuzuki T, Aoki H, et al. Analysis of prognostic and survival factors related to treatment of low-grade astrocytomas in adults. *Oncology* 2000 Feb;58(2):108-16.
- (115) Nazzaro JM, Neuwelt EA. The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. *J Neurosurg* 1990 Sep;73(3):331-44.
- (116) Nieto FJ, Coresh J. Adjusting survival curves for confounders: a review and a new method. *Am J Epidemiol* 1996 May 15;143(10):1059-68.
- (117) Nomiya T, Nemoto K, Kumabe T, Takai Y, Yamada S. Prognostic significance of surgery and radiation therapy in cases of anaplastic astrocytoma: retrospective analysis of 170 cases. *J Neurosurg* 2007 Apr;106(4):575-81.
- (118) Nyberg G, Andersson J, Antoni G, Lilja A, Pellettieri L, Valind S, et al. Activation PET scanning in pretreatment evaluation of patients with cerebral tumours or vascular lesions in or close to the sensorimotor cortex. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138(6):684-94.
- (119) Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 1989 Sep;71(3):316-26.
- (120) Ojemann GA. The neurobiology of language and verbal memory: observations from awake neurosurgery. *Int J Psychophysiol* 2003 May;48(2):141-6.

- (121) Pare MC, Bojanowski MW. [Surgical treatment of arteriovenous malformations in eloquent zones of the brain. Apropos of eleven cases]. *Ann Chir* 1991;45(9):811-5.
- (122) Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, Et al. Cancer incidence in five continents. IARC scientific publication 1997 Oct;(144).
- (123) Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993 Apr;89(2):120-30.
- (124) Penfield W. Combined regional and general anesthesia for craniotomy and cortical exploration. Part I. Neurosurgical considerations. *Int Anesthesiol Clin* 1986;24(3):1-11.
- (125) Peraud A, Ansari H, Bise K, Reulen HJ. Clinical outcome of supratentorial astrocytoma WHO grade II. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140(12):1213-22.
- (126) Peraud A, Ilmberger J, Reulen HJ. Surgical resection of gliomas WHO grade II and III located in the opercular region. *Acta Neurochir (Wien)* 2004 Jan;146(1):9-17.
- (127) Picht T, Kombos T, Gramm HJ, Brock M, Suess O. Multimodal protocol for awake craniotomy in language cortex tumour surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2006 Feb;148(2):127-37.
- (128) Piepmeier J, Baehring JM. Surgical resection for patients with benign primary brain tumors and low grade gliomas. *J Neurooncol* 2004 Aug;69(1-3):55-65.
- (129) Pignatti F, van den BM, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002 Apr 15;20(8):2076-84.
- (130) Pinaud M. [Evaluation of the cardiac risks in non-cardiac surgery in patients with heart failure]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002 Feb;95 Spec 4(5 Spec 4):21-6.
- (131) Polin RS, Marko NF, Ammerman MD, Shaffrey ME, Huang W, Anderson FA, Jr., et al. Functional outcomes and survival in patients with high-grade gliomas in dominant and nondominant hemispheres. *J Neurosurg* 2005 Feb;102(2):276-83.
- (132) Prados MD, Berger MS, Wilson CB. Primary central nervous system tumors: advances in knowledge and treatment. *CA Cancer J Clin* 1998 Nov;48(6):331-60, 321.
- (133) Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of primary tumors of the brain, cranial nerves and cranial meninges in Los Angeles County. *Neuroepidemiology* 1989;8(6):283-95.
- (134) Quinones-Hinojosa A, Ojemann SG, Sanai N, Dillon WP, Berger MS. Preoperative correlation of intraoperative cortical mapping with magnetic resonance imaging landmarks to predict localization of the Broca area. *J Neurosurg* 2003 Aug;99(2):311-8.

- (135) Russell SM, Kelly PJ. Incidence and clinical evolution of postoperative deficits after volumetric stereotactic resection of glial neoplasms involving the supplementary motor area. *Neurosurgery* 2003 Mar;52(3):506-16.
- (136) Sakurada K, Sato S, Sonoda Y, Kokubo Y, Saito S, Kayama T. Surgical resection of tumors located in subcortex of language area. *Acta Neurochir (Wien)* 2007 Feb;149(2):123-30.
- (137) Sala F, Krzan MJ, Deletis V. Intraoperative neurophysiological monitoring in pediatric neurosurgery: why, when, how? *Childs Nerv Syst* 2002 Jul;18(6-7):264-87.
- (138) Salcman M. Brain tumors and the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc* 1982 Aug;30(8):501-8.
- (139) Salcman M. The morbidity and mortality of brain tumors. A perspective on recent advances in therapy. *Neurol Clin* 1985 May;3(2):229-57.
- (140) Salcman M. The natural history of low-grade gliomas. In: Apuzzo MLJNKJ>, editor. *Benign Cerebral Glioma, volume II*. Thieme; 1995. p. 213-30.
- (141) Salcman M. Radical surgery for low-grade glioma. *Clin Neurosurg* 1990;36:353-66.:353-66.
- (142) Salcman M, Scholtz H, Kaplan RS, Kulik S. Long-term survival in patients with malignant astrocytoma. *Neurosurgery* 1994 Feb;34(2):213-9.
- (143) Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* 2008 Jan 3;358(1):18-27.
- (144) Sarang A, Dinsmore J. Anaesthesia for awake craniotomy - evolution of a technique that facilitates awake neurological testing. *Br J Anaesth* 2003 Feb;90(2):161-5.
- (145) Sarmiento SA, de Andrade EM, Tedeschi H. Strategies for resection of lesions in the motor area: preliminary results in 42 surgical patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2006 Dec;64(4):963-70.
- (146) Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 1998 May;42(5):1044-55.
- (147) Scerrati M, Roselli R, Iacoangeli M, Pompucci A, Rossi GF. Prognostic factors in low grade (WHO grade II) gliomas of the cerebral hemispheres: the role of surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 Sep;61(3):291-6.
- (148) Schramm J, Aliashkevich AF. Surgery for temporal mediobasal tumors: experience based on a series of 235 patients. *Neurosurgery* 2007 Feb;60(2):285-94.
- (149) Schuurman PR, Troost D, Verbeeten B, Jr., Bosch DA. 5-year survival and clinical prognostic factors in progressive supratentorial diffuse "low-grade" astrocytoma: a retrospective analysis of 46 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139(1):2-7.



- (150) Schwab RS, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. Edinburgh, Scotland: E&S Livingstone; 1969 p.152-7.
- (151) Serletis D, Bernstein M. Prospective study of awake craniotomy used routinely and nonselectively for supratentorial tumors. *J Neurosurg* 2007 Jul;107(1):1-6.
- (152) Shapiro WR. Treatment of neuroectodermal brain tumors. *Ann Neurol* 1982 Sep;12(3):231-7.
- (153) Signorelli F, Guyotat J, Isnard J, Schneider F, Mohammedi R, Bret P. The value of cortical stimulation applied to the surgery of malignant gliomas in language areas. *Neurol Sci* 2001 Feb;22(1):3-10.
- (154) Skirboll SS, Ojemann GA, Berger MS, Lettich E, Winn HR. Functional cortex and subcortical white matter located within gliomas. *Neurosurgery* 1996 Apr;38(4):678-84.
- (155) Soffietti R, Chio A, Giordana MT, Vasario E, Schiffer D. Prognostic factors in well-differentiated cerebral astrocytomas in the adult. *Neurosurgery* 1989 May;24(5):686-92.
- (156) Souter MJ, Rozet I, Ojemann JG, Souter KJ, Holmes MD, Lee L, et al. Dexmedetomidine sedation during awake craniotomy for seizure resection: effects on electrocorticography. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007 Jan;19(1):38-44.
- (157) Spiegel D. Psychosocial intervention in cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 Aug 4;85(15):1198-205.
- (158) Stapleton SR, Kiriakopoulos E, Mikulis D, Drake JM, Hoffman HJ, Humphreys R, et al. Combined utility of functional MRI, cortical mapping, and frameless stereotaxy in the resection of lesions in eloquent areas of brain in children. *Pediatr Neurosurg* 1997 Feb;26(2):68-82.
- (159) Stuer C, Vilz B, Majores M, Becker A, Schramm J, Simon M. Frequent recurrence and progression in pilocytic astrocytoma in adults. *Cancer* 2007 Dec 15;110(12):2799-808.
- (160) Stupp R, Dietrich PY, Ostermann KS, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002 Mar 1;20(5):1375-82.
- (161) Takeuchi K. Natural history of glioma. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1983 Mar;26(2):42-6.
- (162) Talairach J, Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1988.
- (163) Tandon P, Mahapatra AK, Khosla A. Operations on gliomas involving speech centres. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993;56:67-71.
- (164) Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol* 2004 Mar;3(3):159-68.

- (165) Taphoorn MJ, Schiphorst AK, Snoek FJ, Lindeboom J, Wolbers JG, Karim AB, et al. Cognitive functions and quality of life in patients with low-grade gliomas: the impact of radiotherapy. *Ann Neurol* 1994 Jul;36(1):48-54.
- (166) Tatter SB. Recurrent malignant glioma in adults. *Curr Treat Options Oncol* 2002 Dec;3(6):509-24.
- (167) Taylor MD, Bernstein M. Awake craniotomy with brain mapping as the routine surgical approach to treating patients with supratentorial intraaxial tumors: a prospective trial of 200 cases. *J Neurosurg* 1999 Jan;90(1):35-41.
- (168) Teixeira MJ, Lepski G, Correia C, Aguiar PH. Interstitial irradiation for CNS lesions. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003;81(1-4):24-9.
- (169) Till JE. Quality of life measurements in cancer treatment. *Important Adv Oncol* 1992;189-204.
- (170) Tobias JD, Jimenez DF. Anaesthetic management during awake craniotomy in a 12-year-old boy. *Paediatr Anaesth* 1997;7(4):341-4.
- (171) Tobler WD, Stanley M. Stereotactic resection of brain metastases in eloquent brain. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;63(1-4):38-44.
- (172) Toms SA, Ferson DZ, Sawaya R. Basic surgical techniques in the resection of malignant gliomas. *J Neurooncol* 1999 May;42(3):215-26.
- (173) Tseng MY, Tseng JH. Survival analysis for adult glioma in England and Wales. *J Formos Med Assoc* 2005 May;104(5):341-8.
- (174) Tseng MY, Tseng JH, Merchant E. Comparison of effects of socioeconomic and geographic variations on survival for adults and children with glioma. *J Neurosurg* 2006 Oct;105(4 Suppl):297-305.
- (175) Vinas FC, Zamorano L, Mueller RA, Jiang Z, Chugani H, Fuerst D, et al. [15O]-water PET and intraoperative brain mapping: a comparison in the localization of eloquent cortex. *Neurol Res* 1997 Dec;19(6):601-8.
- (176) Vives KP, Piepmeier JM. Complications and expected outcome of glioma surgery. *J Neurooncol* 1999 May;42(3):289-302.
- (177) Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. 1960. *J Neurosurg* 2007 Jun;106(6):1117-33.
- (178) Weil RJ, Lonser RR. Selective excision of metastatic brain tumors originating in the motor cortex with preservation of function. *J Clin Oncol* 2005 Feb 20;23(6):1209-17.
- (179) Weitzner MA, Meyers CA. Cognitive functioning and quality of life in malignant glioma patients: a review of the literature. *Psychooncology* 1997 Sep;6(3):169-77.
- (180) Welling EC, Donegan J. Neuroleptanalgesia using alfentanil for awake craniotomy. *Anesth Analg* 1989 Jan;68(1):57-60.

- (181) Wessels PH, Weber WE, Raven G, Ramaekers FC, Hopman AH, Twijnstra A. Supratentorial grade II astrocytoma: biological features and clinical course. *Lancet Neurol* 2003 Jul;2(7):395-403.
- (182) Whittle IR. The dilemma of low grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 Jun;75 Suppl 2:ii31-ii36.
- (183) Wilson CB, Gutin PH. New therapeutic approaches for brain tumors. *Cancer* 1984 Dec 1;54(11 Suppl):2702-5.
- (184) Wilson CB, Prados MD. Surgery for low-grade glioma: rationale for early intervention. *Clin Neurosurg* 1995;42:383-90.:383-90.
- (185) World Health Organization. [WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1979.
- (186) Wu JS, Zhou LF, Tang WJ, Mao Y, Hu J, Song YY, et al. Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts. *Neurosurgery* 2007 Nov;61(5):935-48.
- (187) Wyler AR, Ojemann GA, Ward AAJ. Neurons in human epileptic cortex: correlation between unit and EEG activity. *Ann Neurol* 1982 Mar;11(3):301-8.
- (188) Yeh SA, Ho JT, Lui CC, Huang YJ, Hsiung CY, Huang EY. Treatment outcomes and prognostic factors in patients with supratentorial low-grade gliomas. *Br J Radiol* 2005 Mar;78(927):230-5.
- (189) Zentner J, Meyer B, Stangl A, Schramm J. Intrinsic tumors of the insula: a prospective surgical study of 30 patients. *J Neurosurg* 1996 Aug;85(2):263-71.

**ANEXOS**

## Anexo 1

### “Escala de Karnofsky”

#### Versão em inglês

<b>100%</b> -	Normal; no complaints; no evidence of disease.
<b>90%</b> -	Able to carry on normal activity; minor symptoms.
<b>80%</b> -	Normal activity with effort; some symptoms.
<b>70%</b> -	Cares for self; unable to carry on normal activity.
<b>60%</b> -	Requires occasional assistance; cares for most needs.
<b>50%</b> -	Requires considerable assistance and frequent care.
<b>40%</b> -	Disabled; requires special care and assistance.
<b>30%</b> -	Severely disabled; hospitalized; death not imminent.
<b>20%</b> -	Very sick; active supportive care needed.
<b>10%</b> -	Moribund; fatal processes are progressing rapidly.

#### Versão em português

<b>100%</b> -	Normal; sem queixas; sem evidência de doença.
<b>90%</b> -	Capaz de realizar atividades normais, apresenta sintomas menores.
<b>80%</b> -	Realiza atividades normais com esforço; apresenta alguns sintomas.
<b>70%</b> -	Cuida de si mesmo, incapaz de realizar atividades normais.
<b>60%</b> -	Requer assistência ocasional, cuida de si para maior parte das necessidades.
<b>50%</b> -	Requer considerável assistência e cuidados freqüentes.
<b>40%</b> -	Desabilitado; requer cuidados e assistência especiais.
<b>30%</b> -	Severamente desabilitado; hospitalizado; morte não iminente.
<b>20%</b> -	Muito enfermo, assistência ativa de suporte é necessária.
<b>10%</b> -	Moribundo; em estágio terminal, em progressão rápida de processo fatal.

## Anexo 2

### “Escala de Schwab & England”

#### Versão em inglês

<b>100%</b> -	Completely independent. Able to do all chores w/o slowness, difficulty, or impairment.
<b>90%</b> -	Completely independent. Able to do all chores with some slowness, difficulty, or impairment. May take twice as long.
<b>80%</b> -	Independent in most chores. Takes twice as long. Conscious of difficulty and slowing.
<b>70%</b> -	Not completely independent. More difficulty with chores. 3 to 4X along on chores for some.
<b>60%</b> -	May take large part of day for chores.
<b>50%</b> -	Some dependency. Can do most chores, but very slowly and with much effort. Errors, some impossible.
<b>40%</b> -	More dependant. Help with 1/2 of chores. Difficulty with everything.
<b>30%</b> -	Very dependant. Can assist with all chores but few alone.
<b>20%</b> -	With effort, now and then does a few chores alone or begins alone. Much help needed.
<b>10%</b> -	Nothing alone. Can do some slight help with some chores. Severe invalid. Totally dependant, helpless.
<b>0%</b> -	Vegetative functions such as swallowing, bladder and bowel function are not functioning. Bedridden.

#### Versão em português

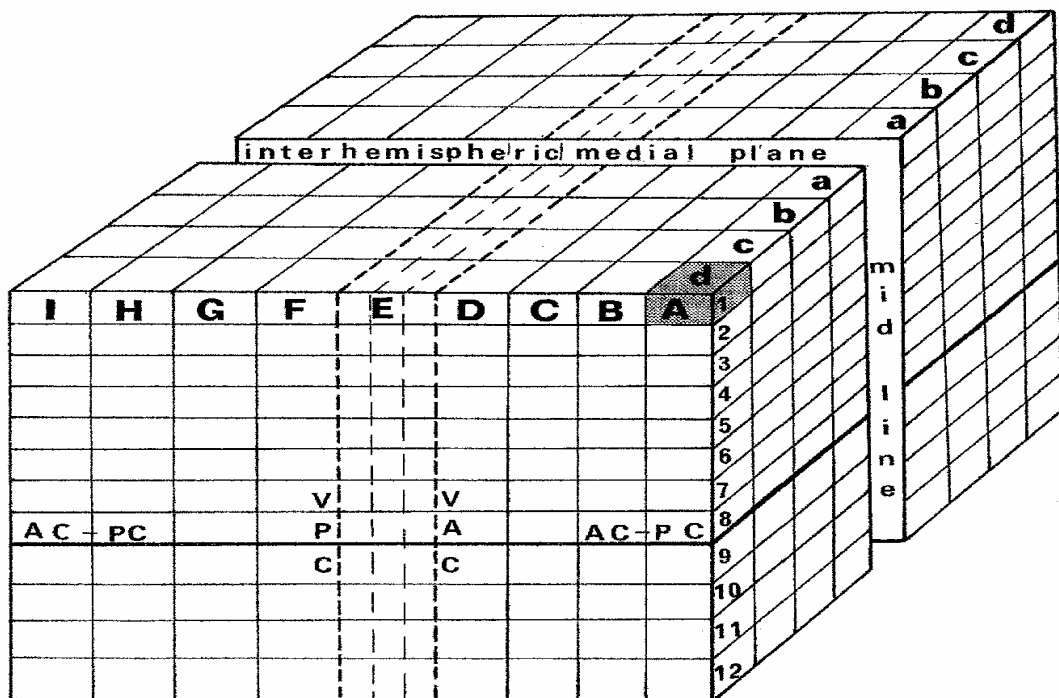
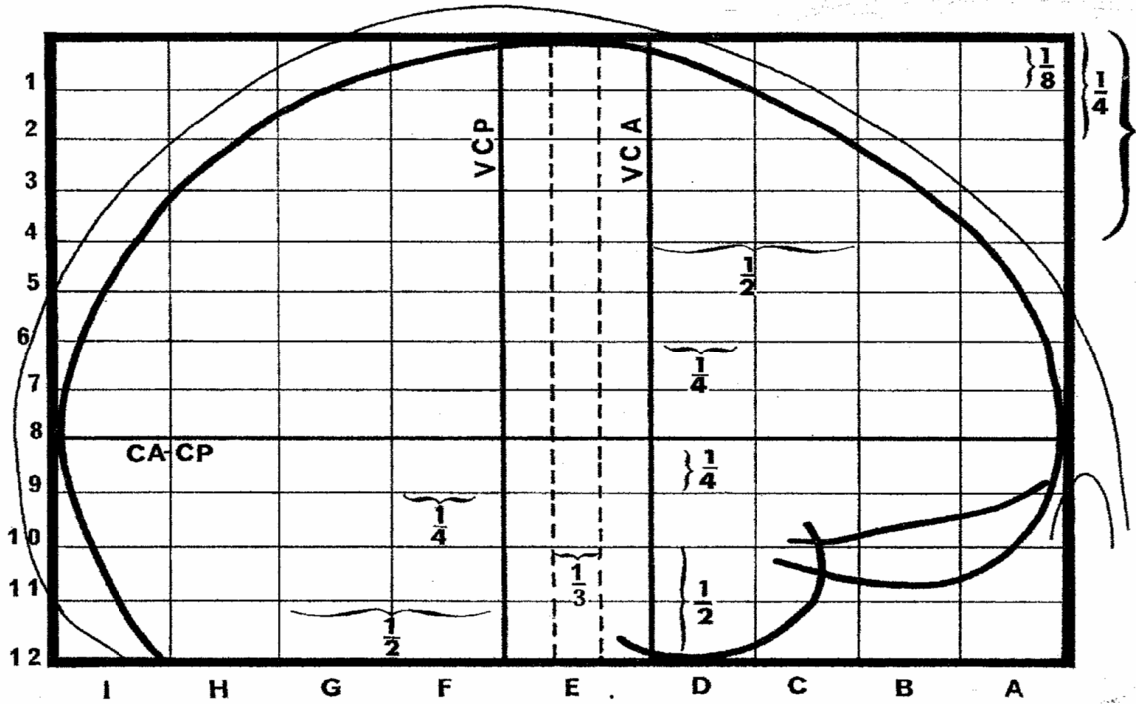
<b>100%</b> -	Completamente independente. Capaz de realizar todas as tarefas sem lentidão, limitação ou dificuldades.
<b>90%</b> -	Completamente independente. Capaz de realizar todas as tarefas com alguma lentidão, dificuldade ou limitação, pode demorar até o dobro do tempo para realizar tarefas.
<b>80%</b> -	Independente na maior parte das tarefas ou atividades. Demora o dobro do tempo para realizar tarefas. Consciente das dificuldades e lentidão.
<b>70%</b> -	Não completamente independente. Maior dificuldade de realizar tarefas. Leva até 3 a 4 vezes o tempo normal para realizar algumas das atividades do dia a dia .
<b>60%</b> -	Pode demorar um longo tempo, longa parte do dia, para realizar certas tarefas.
<b>50%</b> -	Alguma dependência, pode realizar a maior parte das tarefas, mas muito lentamente e com muito esforço. Comete erros e algumas atividades são impossíveis.
<b>40%</b> -	Mais dependente. Auxilia com metade das tarefas. Apresenta dificuldades em todas as atividades.
<b>30%</b> -	Muito dependente, Pode assistir em todas as tarefas, mas realiza poucas sozinho.

**Versão em português (continuação)**

<b>20% -</b>	Com esforço, ocasionalmente, consegue executar algumas tarefas iniciando-as ou auxiliando a execução. Necessita de muita ajuda.
<b>10% -</b>	Não realiza nenhuma atividade sozinho. Pode ajudar discretamente em algumas tarefas. Severamente inválido, totalmente dependente.
<b>0% -</b>	Restrito ao leito. Funções vegetativas como deglutição, controle urinário e fecal não funcional.

Anexo 3

“Sistema de Coordenadas Estereotácticas de Talairach”





## Anexo 4

### “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”



#### SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL UNIDADE DE NEUROCIRURGIA

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

O(a) Senhor(a) está sendo convidada a participar do projeto: **“Eficácia da craniotomia com paciente acordado para ressecção de tumores cerebrais primários”**. (Estudo sobre cirurgia de remoção de tumor cerebral, com paciente acordado e sem dor, ou seja, analgesiado.)

O nosso objetivo é estudar se a cirurgia de ressecção, ou seja, de remoção de tumores do cérebro, com o paciente desperto e acordado, porém sem dor, permite melhores resultados do que as cirurgias com paciente em anestesia geral. Estudaremos principalmente se tumores próximos a áreas nobres do córtex do cérebro, podem ser removidos com eficácia e segurança. Estudaremos também se esta técnica auxilia a que os pacientes tenham maior chance de cura ou de viver mais tempo (Sobrevida), com boa qualidade de vida. Este estudo vai avaliar os pacientes operados por esta técnica a curto e longo prazo, com exames neurológicos e exames radiológicos regulares. Para sua realização serão realizados exames clínicos neurológicos, testes neuropsicológicos e solicitação de resposta a questionários como o de “atividades do dia a dia” ou o de “qualidade de vida”, que serão registrados em prontuário ou filmagens, tanto pré-operatórios, intra-operatórios, como pós-operatórios. Serão também solicitados exames de imagem do cérebro tanto pré-operatórios como pós-operatórios, em frequência de acordo com o diagnóstico específico da condição. Os dados serão avaliados regularmente e se houver dúvida da segurança do procedimento o estudo será prontamente interrompido.

É importante esclarecer que esta técnica de cirurgia neurológica com paciente acordado é utilizada em cirurgias como as de epilepsia, desde a década de 70, com segurança comprovada. Esta técnica é realizada no Hospital de Base do DF desde 1998, havendo experiência da equipe específica, composta por cirurgião, psicólogo, anesthesiologista e neurologista. Com este estudo pretendemos saber se os bons resultados observados nas cirurgias de epilepsia serão também observados em cirurgias de tumores cerebrais.

Pretendemos com este estudo demonstrar que é possível maior remoção tumoral, com preservação das funções neurológicas, nos pacientes com tumores cerebrais em áreas nobres, se operados por esta técnica de craniotomia com paciente acordado.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação será através de entrevista com exame físico e consulta neurológica formal, exame psicológico de funções mentais e de comportamento, além de 2 questionários (sobre sua qualidade de vida e sobre suas atividades do dia a dia), a serem realizados antes e após a cirurgia. A avaliação pré-operatória será aplicada ou realizada na enfermaria da unidade de neurocirurgia do Hospital de Base do DF ou no centro cirúrgico, na data da cirurgia. Para tal avaliação pré-operatória, ocorrerá auxílio de um Médico e de um Psicólogo do grupo de pesquisa. As avaliações pós-operatórias serão aplicadas ou realizadas no ambulatório da neurocirurgia do HBDF, sala 8, em consultas pré-

agendadas e em consultas emergenciais, quando necessário. Tais avaliações serão realizadas por Médico, sendo algumas destas realizadas também por psicólogo.

Para os questionários e demais testes serão explicados os enunciados e não se delimitará tempo pré-determinado para responder a cada questionário, sendo respeitado o tempo de cada um para respondê-los. Informamos que a senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para a senhor(a).

Os resultados da pesquisa serão divulgados aqui no Setor de neurocirurgia do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) e para todo o Hospital de Base, podendo inclusive ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do Setor de neurocirurgia do Hospital de Base do DF.

Se você tiver qualquer pergunta em relação à pesquisa, por favor, telefone para Secretaria do Dr(a). Luiz Cláudio Modesto Pereira ou o próprio Dr. Luiz Cláudio, na Unidade de neurocirurgia do HBDF, 3º andar do bloco de emergência, ou no consultório NEUROMED, situado na SQS 716, Centro Clínico Sul, Torre II sala 111. Fones: 99705646, 96661709, 33254477 e 33458492, no horário: comercial de 8 às 18 horas.

Dúvidas e esclarecimentos favor entrar em contato com a(o) pesquisador(a) pelo telefone: 99705646 ou 96661709 ou 33458492, este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF – Fone: 61-3325-4955.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

<b>I - Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal:</b>	
1 - Nome do paciente : _____	
_____	
Documento(s) de identidade(s): _____	
Data do nascimento: _____	Sexo: _____
Endereço: _____	
Cidade: _____	CEP: _____
Telefones: _____	
2 - Nome do responsável legal: _____	
_____	
Documento(s) de identidade(s): _____	
Data do nascimento: _____	Sexo: _____
Endereço: _____	
Cidade: _____	CEP: _____
Telefones: _____	

**II - Dados da pesquisa científica:**

1 - Título da pesquisa: Eficácia da craniotomia com paciente acordado para ressecção de tumores cerebrais primários. (Estudo sobre cirurgia de tumor cerebral com paciente analgésico e acordado)

Pesquisador : Dr. Luiz Cláudio Modesto Pereira

Cargo: Neurocirurgião

Inscrição no Conselho Regional de Medicina: 7541 DF

Unidade na SES-DF -> Unidade de neurocirurgia do Hospital de Base do DF

2 – Avaliação do risco da pesquisa:

( ) Sem risco ( X ) Risco similar ao de outros tratamentos ( ) Risco desconhecido

3 – Duração da pesquisa : 4 anos

**III – Esclarecimentos dados pelo pesquisador sobre garantias do sujeito da pesquisa consignando:**

1 - Você terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2 – Você também terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

3 – As informações fornecidas serão sigilosas, salvaguardado sua confidencialidade, sigilo e privacidade.

**IV - Informação de nomes, endereços e telefones dos responsáveis pelo acompanhamento da pesquisa, para contato em caso de intercorrências clínicas e reações adversas.**

1 - Pesquisador : Dr. Luiz Cláudio Modesto Pereira

Inscrição no Conselho Regional de Medicina: 7541 DF

Telefones : 99705646, 81815656

2 - Secretária : Karina Belmonte

Telefones : 33458492 , 96661709

**V - Consentimento pós-esclarecido :**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto no presente Protocolo de Pesquisa.

BRASÍLIA , \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ De \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do sujeito da pesquisa ou representante legal.

\_\_\_\_\_  
Dr Luiz Cláudio Modesto Pereira - Assinatura do pesquisador executante + carimbo



**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL  
UNIDADE DE NEUROCIRURGIA**

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

Cirurgia de tumor cerebral com paciente analgesiado e acordado  
(Craniotomia com paciente acordado)

Brasília-DF, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Eu, \_\_\_\_\_,

Nascido em : \_\_\_\_\_, Reg: \_\_\_\_\_,

Declaro que, após ter sido avaliado pela equipe de cirurgia de tumor cerebral em área eloqüente - área nobre, na Unidade de Neurocirurgia (UNC) do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), fui informado(a) sobre os aspectos essenciais da doença que apresento:

1) Sou portador de TUMOR CEREBRAL PRIMÁRIO, diagnosticado pelos exames radiológicos como do tipo \_\_\_\_\_.

2) Este tumor está localizado na região do cérebro: \_\_\_\_\_, próximo as áreas nobres do cérebro:

- \* Área esta importante para a fala ( )
- \* Movimentação de um lado do corpo ( ),
- \* Inteligência ( ), memória ( ) ou visão ( ).

3) Este tumor tem possibilidade de crescimento \_\_\_\_\_

Fui informado dos riscos inerentes ao não tratamento desta condição (tumor), sua evolução progressiva, riscos de perda de função neurológica ou seqüela progressiva e risco de evolução ao óbito por lesão cerebral diretamente relacionável ao tumor.

Fui informado que o tratamento médico ideal neste momento, recomendado ao meu caso, em específico, é a intervenção cirúrgica para remoção da maior porção possível do tumor.

Tal tratamento foi indicado pelo(a) Dr.(a): \_\_\_\_\_, e explicado pelo(a) Dr(a) : \_\_\_\_\_.

Fui informado sobre a possibilidade de cirurgia convencional com anestesia geral e ressecção do tumor utilizando as técnicas clássicas de cirurgia neurológica.

**Do Estudo atual:**

Fui informado sobre a modalidade de cirurgia de tumor cerebral com paciente **analgesiado e acordado**, que é técnica já reconhecida e que agora está em estudo detalhado. Fui informado que cirurgia de tumor cerebral com paciente **analgesiado e acordado** é um método sem dor, com preservação da consciência durante a cirurgia, ou seja, que implica em que eu permaneça desperto ou acordado, durante boa parte do procedimento de cirurgia. Nesta técnica a minha participação verbalizando, respondendo perguntas e movendo braços e pernas, permitirá que sejam realizados testes com a intenção de poupar-me neurologicamente. Entendo que o objetivo desta técnica é o de monitorizar o máximo das funções neurológicas, evitando assim lesões a áreas importantes do meu cérebro, enquanto o cirurgião remove o máximo possível do tumor.

Fui informado também que o método do cirurgião operar ou manipular, ou seja, proceder com os instrumentos cirúrgicos é idêntico ao das outras cirurgias de tumor cerebral, realizadas sob anestesia geral. A diferença está na possibilidade de monitorizar mais e guiar mais precisamente o cirurgião, na minha cirurgia.

Fui informado que o presente estudo se baseia em longa experiência prévia, tanto de literatura médica como desta equipe de cirurgia.

Fui também informado que o tratamento suplementar, ou seja, uso de medicações especiais e específicas, quimioterapia ou radioterapia, usualmente indicados no pós operatório, não está vinculado a esta cirurgia e dependerá da confirmação do tipo e grau do tumor e da minha aceitação. Se eu aceitar, seja acompanhamento simples, radioterapia ou quimioterapia, poderei reavaliar minha posição sempre que eu quiser.

**Das cirurgias neurológicas em geral em tumor cerebral:**

Na ocasião fui informado(a) de que toda intervenção neurocirúrgica envolve riscos tais como: hemorragias, infecções, edema ou inchaço do tecido nervoso, alergias, além de complicações clínicas como pulmonares, renais e cardiológicas. Na ocasião, também fui informado(a) de que toda intervenção neurocirúrgica também envolve algum risco de óbito.

Entendo que nos casos específicos de cirurgias intracranianas existe a possibilidade de coma, paralisias e dormências, perda da capacidade de fala, redução da visão ou audição e/ou outras seqüelas neurológicas tanto temporárias como permanentes, inerentes à patologia (doença de base) e ao procedimento cirúrgico. Entendo que tais riscos se devem à alta complexidade envolvida no tratamento da doença no sistema nervoso central. Compreendo que a ocorrência pós-operatória de tais anormalidades ou seqüelas não significa negligência, imperícia ou imprudência por parte do médico ou da equipe cirúrgica.

Também fui informado(a) sobre a necessidade de exames pré-operatórios (exame laboratorial de sangue, raio x de tórax, avaliação cardiológica) e sobre contato com profissionais do Banco de Sangue para informes e reserva de sangue para uso eventual na minha cirurgia.

Declaro também, que o (a) médico(a) responsável pela cirurgia, explicou detalhes do ato cirúrgico e colocou-se à disposição para qualquer dado adicional.

Após todas as informações prestadas concordo e autorizo a intervenção cirúrgica indicada por saber que é necessária para o meu tratamento.

**TIPO DE CIRURGIA: Craniotomia com paciente acordado para remoção de tumor cerebral.**

Data prevista da cirurgia: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

---

Assinatura do paciente ou responsável

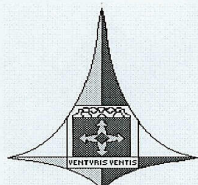
---

Assinatura do médico – Dr. Luiz Cláudio Modesto Pereira – CRM 7541

Data \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

## Anexo 5

## “Aprovação do Comitê de Ética”



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Carta  
Nº 197/07- CEP/SES.

Brasília, 24 de outubro de 2007.

Ilmº.(a) Senhor(a)  
Diretor(a) HOSPITAL DE BASE DO DF

Assunto: Aprovação do projeto de pesquisa **197/07** – CEP/SES/DF

Senhor(a) Diretor(a),

Participamos a V. Sa. a **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa **EFICÁCIA DA CRANIOTOMIA COM PACIENTES ACORDADOS PARA A RESSECÇÃO DE TUMORES CEREBRAIS PRIMARIOS EM ÁREAS ELOQUÊNTES – ESTUDO PROSPECTIVO COM ANÁLISE DE FATORES PROGNÓSTICOS.**

Pesquisador responsável: LUIS CLAUDIO MODESTO PEREIRA

Os dados serão coletados no (a): HBDF/ SES-DF o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, incisos IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto.

Ressaltamos que a conduta do pesquisador, assim como o seu acesso à Unidade de Saúde devem seguir as normas e os procedimentos preconizados pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. O pesquisador deve se apresentar ao Diretor da Unidade de Saúde para os procedimentos administrativos necessários.

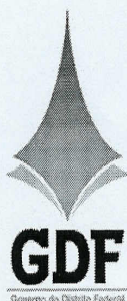
Atenciosamente.

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes  
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF  
Coordenadora

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES  
Comitê de Ética em Pesquisa  
Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail: cepesedf@saude.df.gov.br  
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP.: 70.710-904

“Brasília – Patrimônio Cultural da Humanidade”.





GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**Projeto Nº**  
**197/07**

**PARECER COMPLEMENTAR**

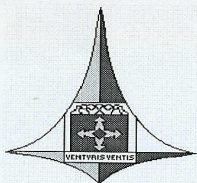
<b>I – IDENTIFICAÇÃO</b>	
<b>Título:</b>	“Eficácia da craniotomia com pacientes acordados para a resecção de tumores cerebrais primários em áreas eloquentes – Estudo prospectivo com análise de fatores prognósticos.”
<b>Pesquisador responsável:</b>	neurocirurgião
<b>Data de entrada do projeto no CEP:</b>	06/09/2007

<b>II – PENDÊNCIA</b>
- Revisão e reformulação da Folha de Rosto; - Termo de compromisso; - Reformulação do TCLE.

<b>III – PARECER DO CEP FRENTE ÀS RESOLUÇÕES 196/96 CNS/MS E COMPLEMENTARES</b>
As pendências foram sanadas.

<b>IV – PROJETO</b>
Aprovado.

	Brasília, 24 de outubro de 2007.
	Maria Rita Carvalho Garbi Novaes Coordenadora CEP/SES-DF



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



**PARECER Nº 185/2007**

**PROCOLO Nº DO PROJETO: 197/07 – EFICÁCIA DA CRANIOTOMIA COM PACIENTES ACORDADOS PARA A RESSECÇÃO DE TUMORES CEREBRAIS PRIMÁRIOS EM ÁREAS ELOQUÊNTES – ESTUDO PROSPECTIVO COM ANÁLISE DE FATORES PROGNÓSTICOS.**

**Instituição Pesquisada: HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL**

**Área Temática Especial:** Grupo III (não pertencente à área temática especial),  
Ciências da Saúde;

**Validade do Parecer:** 24/10/2009

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 24 de outubro de 2007.

Atenciosamente.

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes  
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF  
Coordenadora

## **Anexo 6**

### **“Imagens per-operatórias”**

A seguir, têm-se seqüência de imagens obtidas durante procedimento cirúrgico de craniotomia com paciente acordado para ressecção de tumor em região insular esquerda.

1) Entrada do paciente e profissionais na sala de cirurgia, após limpeza e organização básica da sala ocorridas antes da preparação dos equipamentos cirúrgicos e anestésicos.



2) Filmagem breve do estado neurológico (incluindo força, coordenação, fala e memória) antes do início da infusão de medicações.



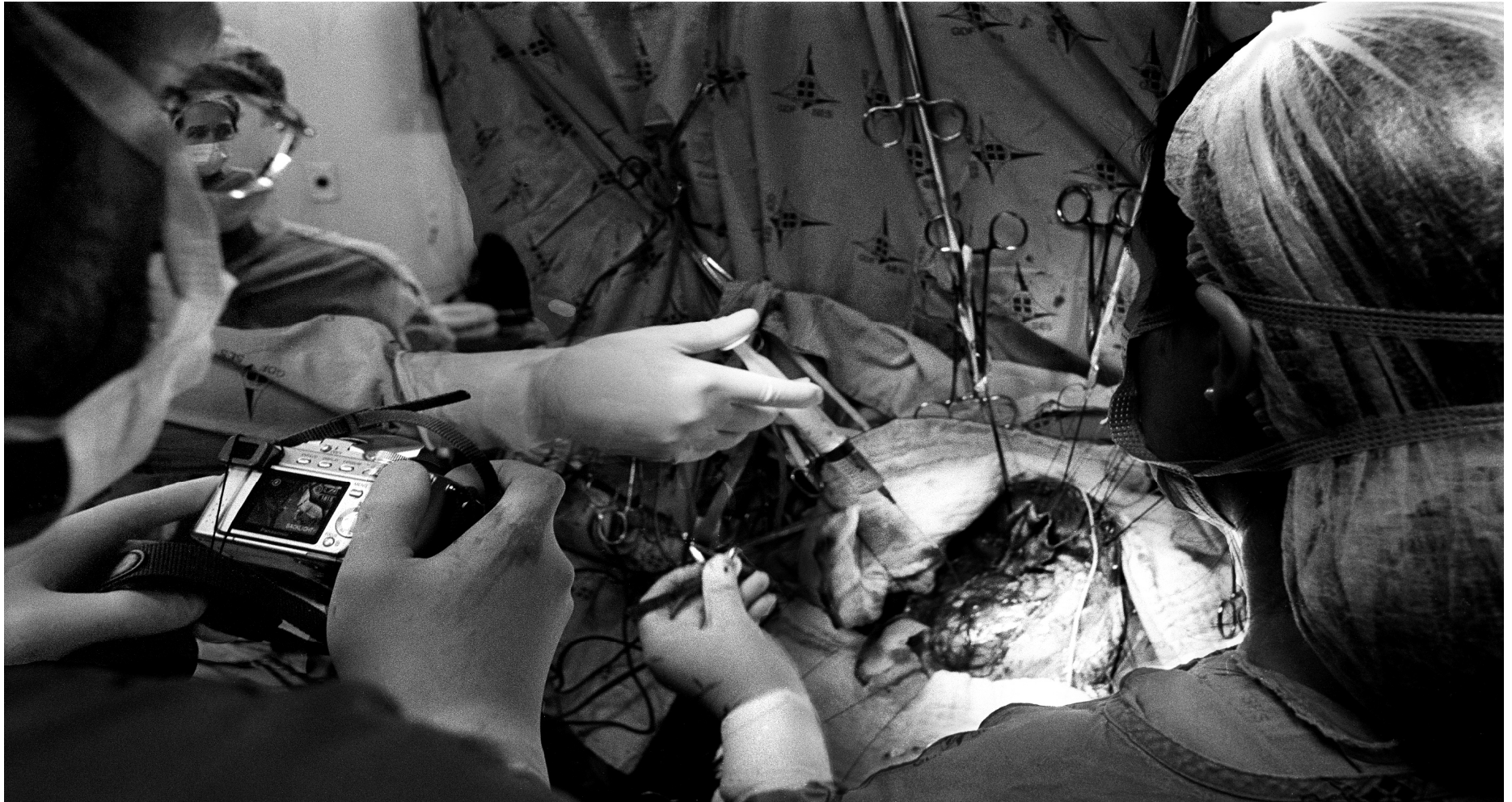
**3) Filmagem de anormalidades neurológicas específicas, correlacionáveis com a localização funcional do tumor cerebral.**



4) Exame do estado neurológico pelo neurologista e neurofisiologista, para definição de déficits iniciais e da linha de base para as principais funções.



5) Fotografia e filmagem do campo cirúrgico, com detalhamento do córtex e da disposição dos eletrodos e placas subdurais, durante o mapeamento de áreas funcionais.





**6) Reavaliação periódica de funções eloqüentes (motora, fala e memória), concomitantemente com o ato de ressecção tumoral em áreas de maior risco ou eloqüência.**



7) Reavaliação periódica da função motora, concomitantemente com o ato de ressecção tumoral em região frontal e próximo à cápsula interna.



**8) Reavaliação periódica da função motora, concomitantemente com o ato de ressecção tumoral em região frontal e localizações profundas.**



9) Discussão com a equipe multidisciplinar ponderando os limites da ressecção tumoral alcançada, as anormalidades clínicas e eletrofisiológicas apresentadas até aquele momento do ato cirúrgico, considerando os riscos de sequelas neurológicas futuras.



**10) Reavaliação de funções eloqüentes pela neuropsicóloga, concomitantemente com o ato de ressecção tumoral, para auxílio na definição dos limites de ressecção e dos limites de tolerabilidade clínica às complicações neurológicas.**



11) Neurocirurgião realizando a hemostasia final, após ressecção tumoral maximizada e definição multidisciplinar de término do procedimento.



12) Reavaliação neurocirúrgica no primeiro dia de pós-operatório, com exame de funções de fala, motora, cognitiva e de memória.

