

TRACTOGRAFIA E NEURONAVEGAÇÃO

Giselle Coelho Neurosurgeon, CENEPE – Pediatric Neurosurgery
Center, São Paulo-SP, Brazil.

Filipe Kunzler Department of General Surgery, Regional Asa
Norte Hospital, Brasília-DF, Brazil.

Lucas Lessa Department of Radiology, Beneficencia
Portuguesa Hospital, São Paulo-SP, Brazil.

Ricardo Rogério Department of Radiology, Beneficencia
Portuguesa Hospital, São Paulo-SP, Brazil.

Sidnei Epelman Department of Oncology, Santa Marcelina
Hospital, São Paulo-SP, Brazil.

Nelci Zanon Neurosurgeon, CENEPE – Pediatric Neurosurgery
Center, São Paulo-SP, Brazil.

Corresponding author: gigicoelho7@hotmail.com

RESUMO

Diffusion tensor imaging (DTI) é um método não invasivo promissório de ressonância magnética (RM) para estudo da organização anatômica dos principais tratos de substância branca de forma não invasiva. Um tópico que tem recebido atenção é a aplicação de DTI e tractografia na investigação de pacientes com tumores intracranianos. Isto tem sido utilizado em conjunto com sistemas de neuronavegação durante a cirurgia, permitindo identificação precisa do tumor, e consequentemente, ressecção segura. A tractografia pode ser utilizada em combinação com a neuronavegação para guiar a ressecção de lesões cerebrais. Apesar desta tecnologia e mais especificamente na população pediátrica, ainda estar em desenvolvimento, o potencial é muito promissor. Muitos estudos serão necessários para estabelecer a correlação desta tecnologia e a suposta diminuição na ocorrência de *brainshift* quando comparada a neuronavegação convencional. O principal objetivo deste estudo é apresentar a experiência dos autores e avaliar os possíveis benefícios da neuronavegação associada à tractografia, durante cirurgias intracranianas, em crianças.

Palavras-chaves: Neuronavegação; Tractografia; Lesão; Ressecção.

TRACTOGRAPHY AND NEURONAVIGATION: A NEW IMPORTANT TOOL FOR OPTIMIZING BRAIN LESION RESECTION?

ABSTRACT

Diffusion tensor imaging (DTI) is a promising, noninvasive magnetic resonance imaging (MRI) method for studying the anatomical organization of major white matter fiber systems non-invasively. A topic currently is receiving increased attention, is the application of DTI and DTI fiber-tracking in the investigation of patients with intracranial tumors. This has been used in conjunction with neuronavigation systems during surgery, allowing precise tumor identification, and consequently, safe resection. Tractography can be used in combination with neuronavigation for guiding resection of brain lesions. Although this technology, and more specifically pediatric neurosurgery, is still under development, the potential is very promising. More studies will be necessary to establish the correlation of this technology and the supposed lower occurrence of brain shift when compared to conventional neuronavigation. The main goal of this study is to present the author's experience and to evaluate the possible benefits of neuronavigation associated to tractography, during intracranial surgeries, in children.

Keywords: Neuronavigation; Tractography; Lesion; Resection.

INTRODUÇÃO

Diffusion tensor imaging (DTI)⁽¹⁻⁴⁾ é um método não invasivo promissório de ressonância magnética (RM) para estudo da organização anatômica dos principais tratos de substância branca de forma não invasiva. A localização e visualização acuradas dos tratos deslocados ou infiltrados em relação às lesões intracranianas são cruciais para o planejamento do tratamento⁽⁵⁾ e potencialmente definidoras do prognóstico pós-operatório. Adicionalmente às áreas corticais eloquentes, estruturas profundas tais como os principais tratos conectados a estas áreas eloquentes, devem ser preservadas durante a cirurgia. Imagens de DTI mostrando diferenças na anisotropia de tecidos permitem a diferenciação entre a substância branca e cinzenta⁽⁶⁾ além de terem a capacidade de identificar a orientação das fibras em cada voxel.⁽⁷⁾

A sequência DTI pode ser aplicada para identificar os principais tratos de substância branca, tais como o trato piramidal ou óptico, dando informações sobre o curso normal, deslocamento ou interrupções nas fibras próximas a um tumor, bem como alargamento dos feixes devido ao edema ou a infiltração tumoral.⁽⁸⁾ Assim, esta sequência pode ser utilizada não apenas para a compreensão da conectividade cortical, da localização tractográfica e sua relação com a anatomia cortical e anormalidades cerebrais,^(9,11) mas também pode permitir a visualização pré-operatória dos tratos em pacientes com lesões expansivas.⁽⁸⁾ Desta forma, os novos avanços se direcionam para as aplicações de DTI no pré, intra e pós-operatório, objetivando fornecer informações relevantes à área afetada pelo tumor.⁽¹⁰⁾

A capacidade de imagens de DTI mostrarem alterações secundárias da substância branca causadas por diferentes lesões tumorais e doenças cerebrais, bem como seu potencial como método de planejamento para o tratamento e acompanhamento dos pacientes, têm sido amplamente discutidos na literatura científica e com análise de pacientes com gliomas supratentoriais, comprometendo áreas eloquentes.^(7,12,13) Apesar de todos estes notáveis avanços, o planejamento cirúrgico que combina a tractografia e neuronavegação ainda permanece uma tarefa desafiadora para os neurocirurgiões. O principal objetivo deste estudo é apresentar a experiência dos autores e avaliar os possíveis benefícios da neuronavegação associada a tractografia, durante cirurgias intracranianas, enfatizando a sua utilização na população pediátrica.

METODOLOGIA

Dezesseis pacientes com lesões intracranianas foram submetidos à cirurgia, guiada por neuronavegação associada à tractografia, no período de janeiro de 2011 a maio de 2014, no Centro de Neurocirurgia Pediátrica /CENEPE, São Paulo - Brasil. Os dados radiológicos dos pacientes foram provenientes do equipamento da General Electric (Millwaukee, WI, US) modelo HDXT de 1,5 Tesla. A tractografia neuronavegável foi realizada com o uso do software *fibertracking* (Brainlab®). A escolha dos tratos foi feita com base na região de interesse, onde os feixes puderam ser facilmente diferenciados.

A seleção do trato se baseou na anisotropia fracional (AF) e no comprimento das fibras, como parâmetros principais obtidos na região de interesse, previamente estabelecida. Após esta etapa, realizou-se a segmentação manual da lesão e a fusão entre as sequências de RM (como por exemplo, T1 pós contraste e DTI), possibilitando assim o preparo do sistema de neuronavegação.

A fixação craniana foi obtida através do uso de fixador de cabeça tipo Mayfield com 3 pinos para pacientes acima de 4 anos e através do suporte de cabeça pediátrico tipo ferradura com fitas adesivas para aqueles com idade inferior. Para as cirurgias com utilização de endoscópio e de aspirador ultrassônico, foi realizada a calibragem do sistema de neuronavegação a estes equipamentos. O sistema de Neuronavegação usado foi Vector Vision Brainlab^R.

RESULTADOS

Neste estudo foram analisados 16 pacientes pediátricos submetidos à cirurgia ou biópsia de lesões cerebrais, no período de janeiro de 2011 a maio de 2014. O sistema de neuronavegação associado à tractografia foi utilizado em todas as abordagens. Dos 16 pacientes, 12 eram do sexo masculino e 4 do sexo feminino, representando uma relação masculino/feminino de 3/1. A faixa etária foi de 2-12 anos com média de 7 anos. Quanto à localização, 11 pacientes apresentavam lesões supratentoriais e 5 infratentoriais.

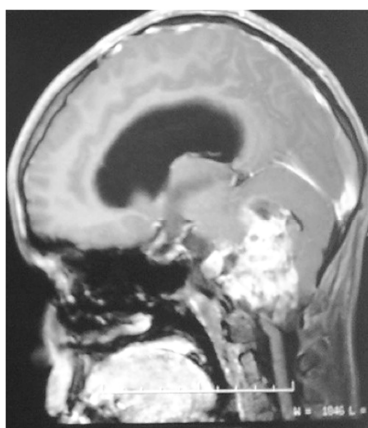
Foram submetidos à cirurgia com objetivo de ressecção lesional 12 pacientes (75%). Os 4 casos restantes (25%) foram submetidos à biópsia, sendo realizada por via endoscópica (2 pacientes) e através de punção por agulha fina, com sistema varioguide (2 pacientes). Considerando os procedimentos cirúrgicos realizados em 11 pacientes submetidos à cirurgia

com fim curativo, a excisão lesional completa foi alcançada em 8 pacientes (72,7%) e parcial em 3 (27,3%). A mortalidade perioperatória foi nula e não houve evidência de novos déficits neurológicos no período pós operatório. A localização lesional foi precisa em todos os casos, com boa acurácia. Supreendentemente, nós observamos que as referências intraoperatórias foram mantidas mesmo após ressecção de grande volume lesional, sem apresentar significativo *brainshift*.

CASO 1

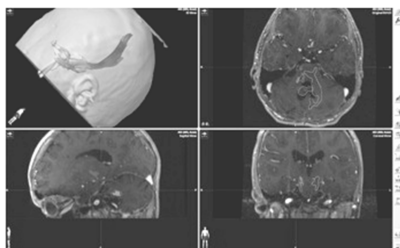
Paciente de 12 anos, sexo masculino, previamente hígido começou a apresentar cefaleia e vômitos com 15 dias de duração, e início de diplopia. As imagens de RM evidenciaram lesão volumosa em fossa posterior com hidrocefalia supratentorial (Figura 1). As imagens de RM do neuroeixo não apresentaram alterações.

Figura 1 - Imagem (RM) em corte sagital T1 após contraste demonstrara volumoso tumor na fossa posterior, no interior do IV ventrículo.



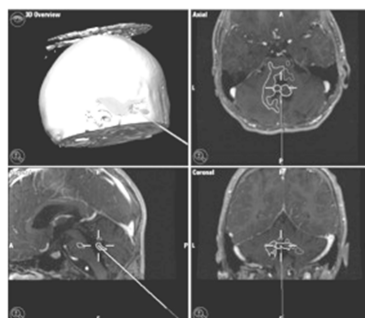
A fossa posterior foi abordada com paciente na posição sentada, acesso telovelotonsilar. O estudo histológico demonstrou ependimoma grau II (WHO). As imagens de ressonância magnética no período pós operatório demonstraram presença de lesão residual. Como decisão multidisciplinar, a conduta inicial foi o uso de quimioterapia e avaliação de resposta após 2 ciclos (Vincristina, Carboplatina, Ciclofosfamida, Mesna e Etoposide). A RM foi repetida após 3 ciclos evidenciando lesão estável. Uma nova cirurgia foi proposta sendo realizada com neuronavegação e tractografia, sendo obtida ressecção completa (Figura 2).

Figura 2 - Ressecção completa do tumor. Cirurgia realizada com neuronavegação e tractografia.



O segundo acesso cirúrgico foi telovelar, paciente em posição prona, com cabeça fixa ao suporte (3 pinos). A calibração do bipolar foi realizada e a cirurgia foi guiada durante todo o período, com tempo total de 2 horas. A localização da lesão residual foi mais efetivamente determinada com a combinação de tractografia e neuronavegação (Figura 3).

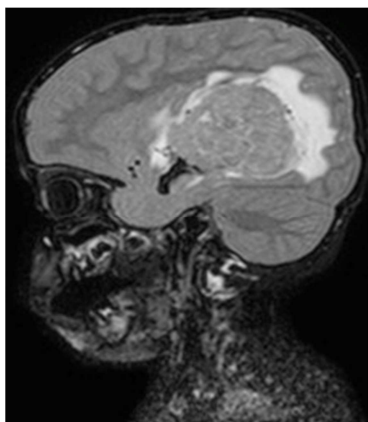
Figura 3 - Localização tumoral precisa, após ser realizada a calibração (correspondente ao sistema de neuronavegação) do bipolar.



CASO 2

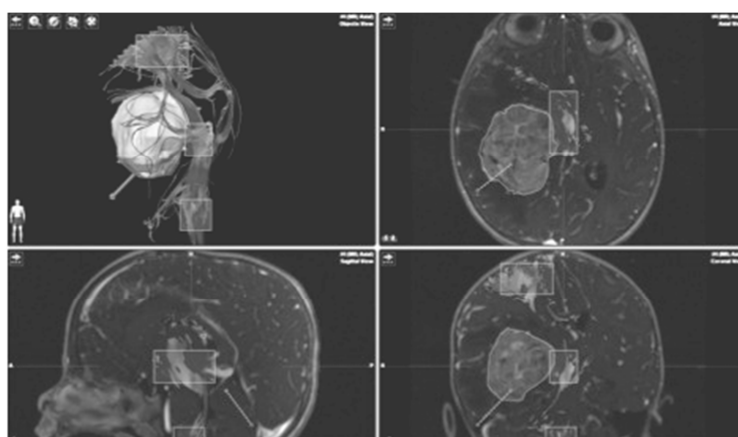
Paciente de 2 anos, sexo feminino, começou a apresentar cefaleia e vômitos, refrataria ao tratamento medicamentoso, associado à prostração progressiva. As imagens de RM evidenciaram lesão volumosa em corno occipital do ventrículo lateral direito (Figura 4).

Figura 4 - Volumosa lesão intraventricular, ocupando o Carrefour do ventrículo lateral direito, com captação heterogênea de contraste e edema perilesional importante.



Foi indicada a cirurgia, sendo realizada tractografia e neuronavegação. Devido à localização lesional, foram selecionados o tracto corticoespinal e a radiação óptica à direita de modo a auxiliar na decisão do acesso cirúrgico mais adequado (Figura 5). Como foi determinada a posição da radiação óptica ipsilateral à lesão, a trajetória para abordagem cirúrgica foi definida e optado pela abordagem occipitoparietal, sendo a craniotomia baseada na neuronavegação.

Figura 5 - Localização do trato corticoespinal e da radiação óptica à direita.



A abordagem foi realizada com o aspirador ultrassônico calibrado, sendo decisiva a cirurgia a 4 mãos, um neurocirurgião operando com visão microscópica e equipamentos calibrados e o outro acompanha pelo neuronavegador, orientando a proximidade das fibras planejadas. Além de uma ressecção precisa, houve uma redução do tempo cirúrgico, quando comparado à cirurgia convencional, compreendendo 4 horas no total.

A ressecção foi completa e o diagnóstico histológico obtido foi carcinoma do plexo coróide. A paciente foi submetida à quimioterapia adjuvante (MTX, Carboplatina e etoposide; 2º ciclo : MTX + Ciclofosfamida e etoposide; 3º ciclo : ciclo + vincristina + carboplatina) e após completar 3 anos de idade (1 ano de follow-up) foi submetida à radioterapia. As imagens de RM com follow up de 2 anos evidenciam excelente aspecto). A criança apresenta-se assintomática, com adequado desenvolvimento neuropsicomotor.

DISCUSSÃO

A tractografia de substância branca baseada em DTI tem se tornado uma ferramenta amplamente aceita para estudo da arquitetura dos tratos do cérebro humano.^(1,2,5,7) Especificamente na população pediátrica, há poucas evidências do uso de DTI com enfoque no tratamento e resultados funcionais de ressecções lesionais, porém sua utilização é crescente. A análise retrospectiva de gliomas ópticos pediátricos demonstrou vantagens na preservação de vias visuais.⁽¹⁵⁾ Há também notáveis estudos em relação a aparência radiológica de tumores de fossa posterior usando DTI.⁽¹⁶⁾ Casos clínicos têm mostrado que esta sequência auxilia tanto no planejamento da ressecção cirúrgica quanto na diferenciação de gliomas ópticos e de craniofaringiomas não infiltrantes, localizados centralmente.⁽¹⁷⁾ Certamente, o número de pacientes investigados neste estudo é pequeno para generalizar os efeitos do método nos resultados clínicos; no entanto, foi importante para permitir a definição das margens seguras para ressecção e conseqüentemente minimizar os possíveis déficits neurológicos.

Existem algumas revisões analisando os tratos supratentoriais⁽¹⁸⁾ combinados à neuronavegação para ressecção de tumores intraparenquimatosos e de áreas eloquentes. Em alguns casos, a tractografia foi comparada com mapeamento subcortical feita pela estimulação cerebral direta e permitiu a identificação precisa dos tratos de fibras eloquentes e melhora do desempenho e segurança cirúrgica, mantendo um alta taxa de preservação funcional.

Os resultados desta nova ferramenta podem ser influenciados por alguns fatores técnicos⁽¹⁹⁾ tais como os limiares da anisotropia fracional utilizados para iniciar e cessar a marcação dos tratos⁽²⁰⁾ ou pelas características do tumor tais como a histologia, a presença de edema e a localização.⁽²¹⁾

A tractografia neuronavegável, como cada método novo, invariavelmente traz ao conhecimento científico uma mistura de novas fontes de erro ao mesmo tempo que

proporciona um aumento de controle sobre o procedimento cirúrgico. A tractografia tem 3 principais pontos fracos:⁽²²⁾ pode subestimar a espessura dos tratos,⁽¹⁹⁾ não ser capaz de demonstrar a anatomia distorcida das fibras infiltradas por tumores⁽²³⁾ e perder sua confiabilidade quando o *brain shift* ocorre.^(24,25) Além disso, o programa utilizado para produzir as imagens de tractografia nem sempre é implementado juntamente ao software de aquisição da RM e a conversão de imagem entre as plataformas pode também produzir erros adicionais.

Métodos que objetivam a redução do *brain shift* também devem ser empregados. Primeiramente, os pontos de referência devem ser revisados durante a cirurgia para garantir a acurácia da navegação. Em segundo lugar, o tamanho da craniotomia deve ser limitado ao mínimo necessário para expor a área tumoral.⁽¹⁸⁾ Em terceiro lugar, é importante enfatizar algumas limitações inerentes ao uso da tractografia tais como: a existência de diversos padrões de alteração estrutural quando o tumor envolve os tratos da substância branca e nenhuma medida clínica objetiva corresponde exclusivamente a um trato específico. Desta forma, o neurocirurgião deve programar sua própria cirurgia, tentando, dessa forma, reduzir tais limitações.

CONCLUSÃO

A navegação nos permitiu integrar e entender a correlação entre os dados pré e intra-operatórios. A capacidade da localização precisa é amplificada com a tractografia, reduzindo a morbidade e mortalidade. Não foram identificados problemas quanto à obtenção ou manutenção de referenciais (mesmo nos casos de crianças pequenas em que o crânio não foi fixado com pinos) ou com o emprego da técnica. No entanto, a avaliação e a determinação das regiões de interesse devem ser realizadas pelo neurocirurgião, pois além de ter um bom conhecimento anatômico das áreas envolvidas, define o posicionamento do paciente e a melhor abordagem, caso a caso, sendo fatores fundamentais para uma ressecção bem sucedida.

Surpreendentemente, o *brain shift* não foi notável em nossa casuística, independentemente da localização lesional e da fixação craniana, quando comparado à navegação convencional, sem tractografia. Um achado interessante, pois não houve perda dos referenciais no período intraoperatório, porém não foi avaliado de forma quantitativa. Esta experiência preliminar representou o início de um estudo piloto no Brasil utilizando

tractografia e neuronavegação para a abordagem de lesões intracranianas na população pediátrica. A explicação para estes achados necessitará do planejamento de estudos clínicos futuros, em que se comparem a posição dos tratos imediatamente após a ressecção e após um período maior (como por exemplo, 24 ou 48 horas após a cirurgia) para que se possa definir quantitativamente a velocidade de retorno dos tratos à sua posição original.

REFERÊNCIAS

1. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis—a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15(7-8):456–467.
2. Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron.* 2006;51(5):527–539.
3. Dijkhuizen RM, van der Marel K, Otte WM, Hoff EI, van der Zijden JP, van der Toorn A, van Meer MP. Functional MRI and Diffusion Tensor Imaging of Brain Reorganization After Experimental Stroke. *Transl Stroke Res.* 2012 Mar;3(1):36-43. Epub 2012 Jan 24.
4. Harrison DM, Caffo BS, Shiee N, Farrell JA, Bazin PL, Farrell SK, Ratchford JN, Calabresi PA, Reich DS. Longitudinal changes in diffusion tensor-based quantitative MRI in multiple sclerosis. *Neurology.* 2011 Jan 11;76(2):179-186.
5. Yu CS, Li KC, Xuan Y, Ji XM, Qin W. Diffusion tensor tractography in patients with cerebral tumors: a helpful technique for neurosurgical planning and postoperative assessment. *Eur J Radiol* 2005;56:197–204.
6. Basser PJ, Pajevic S. Statistical artifacts in diffusion tensor MRI (DT-MRI) caused by background noise. *Magn Reson Med* 2000;44:41–50.
7. Guye M, Parker GJ, Symms M, Boulby P, Wheeler-Kingshott CA, Salek-Haddadi A, Barker GJ, Duncan JS. Combined functional MRI and tractography to demonstrate the connectivity of the human primary motor cortex in vivo. *Neuroimage* 2003;19:1349–1360.
8. Lu S, Ahn D, Johnson G, Cha S: Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:937–941
9. Park HJ, Kubicki M, Westin CF, Talos IF, Brun A, Peiper S, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME: Method for combining information from white matter fiber tracking and gray matter parcellation. *AJNR* 2004;25:1318–1324.
10. Kamada K, Sawamura Y, Takeuchi F, Kawaguchi H, Kuriki S, Todo T, Morita A, Masutani Y, Aoki S, Kirino T: Functional identification of the primary motor area by corticospinal tractography. *Neurosurgery* 2005;56:98–109.
11. Carvi Y Nieves MN, Hoellerhage HG, Drahten C. White matter tract alterations assessed with diffusion tensor imaging and tractography in patients with solid posterior fossa tumors. *Neurol India* 2010;58(6):914-921.

12. Lui Y, Law M, Chacko-Mathew J, Babb J, Tuvia K, Allen J, et al. Brainstem corticospinal tract diffusion tensor imaging in patients with primary posterior fossa neoplasms stratified by tumor type: A study of association with motor weakness and outcome. *Neurosurgery* 2007;61:1199-1207.
13. Nimsky C, Ganslandt O, Merhof D, Sorensen AG, Fahlbusch R. Intraoperative visualization of the pyramidal tract by diffusion-tensor-imaging-based fiber tracking. *Neuroimage* 2006;30:1219-1229.
14. Kober H, Nimsky C, Moller M, Hastreiter P, Fahlbusch R, Ganslandt O: Correlation of sensorimotor activation with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography in presurgical functional imaging: A spatial analysis. *Neuroimage* 2001;14:1214–1228.
15. Lober RM, Guzman R, Cheshier SH, Fredrick DR, Edwards MS, Yeom KW. Application of diffusion tensor tractography in pediatric optic pathway glioma. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10(4):273-280.
16. Poretti A, Meoded A, Huisman TA. Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *J Magn Reson Imaging* 2012;35(1):32-47.
17. Salmela MB, Cauley KA, Andrews T, Gonyea JV, Tarasiewicz I, Filippi CG. Magnetic resonance diffusion tensor imaging of the optic nerves to guide treatment of pediatric suprasellar tumors. *Pediatr Neurosurg* 2009; 45(6):467-471.
18. Bello L, Castellano A, Fava E, Casaceli G, Riva M, Scotti G, Gaini SM, Falini A. Intraoperative use of diffusion tensor imaging fiber tractography and subcortical mapping for resection of gliomas: technical considerations. *Neurosurg Focus* 2010;28(2):E6
19. Kinoshita M, Yamada K, Hashimoto N, Kato A, Izumoto S, Baba T et al: Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation *Neuroimage* 2005; 25:424-429.
20. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC: Three-dimensional of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999;45:265–269.
21. Goebell E, Paustenbach S, Vaeterplein O, Ding XQ, Heese O, Fiehler J, et al: Low-grade and anaplastic gliomas: differences in architecture evaluated with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2006;239:217–222.
22. Bozzao A, Romano A, Angelini A, D'Andrea G, Calabria LF, Coppola V, Mastronardi L, Fantozzi LM, Ferrante L. Identification of the pyramidal tract by neuronavigation based on intraoperative magnetic resonance tractography: correlation with subcortical stimulation. *Eur Radiol.* 2010;20(10):2475-2481.

23. Schonberg T, Pianka P, Hendler T, Pasternak Osaf Y. Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI. *Neuroimage* 2006;30(4):1100-1111.
24. Dorward NL, Alberti O, Velani B, Gerritsen FA, Harkness WF, Kitchen ND, Thomas DG. Postimaging brain distortion: magnitude, correlates, and impact on neuronavigation. *J Neurosurg* 1998;88(4):656-662.
25. Roberts DW, Hartov A, Kennedy FE, Miga MI, Paulsen KD. Intraoperative brain shift and deformation: a quantitative analysis of cortical displacement in 28 cases. *Neurosurgery* 1998;43(4):749-758.