

ROLUL ELECTROSTIMULĂRII INTRAOPERATORII ÎN OPERAȚIILE DE GLIOMĂ CEREBRALĂ: PARTICULARITĂȚI FUNDAMENTALE ȘI CLINICE

(Review Literaturii)

Viorel Maxian

Catedra de Neurochirurgie USMF „Nicolae Testemițanu”

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Summary

The intraoperative electrostimulation role in cerebral glioma surgery: fundamental and clinical features (literature review)

This study includes cerebral glioma surgery which consists of the tumour resection quality maximalization, minimalizing at the same time postoperative neurological consequences risk. In the cortical functional organization, effective connectivity and plasticity potential can be postoperatively used the intraoperative electrostimulation performing under general anesthesia for motor mapping or in the „awake” patients for speaking and and cognitive mapping due to frequent localization of gliomas in the „eloquent areas” and major individual anatomo-functional variability. This method is considered a detection, simple, correct and reliable technique of the cortical and subcortical functional essential structure.

Rezumat

Acest studiu elucidează chirurgia gliomelor cerebrale care constă în maximalizarea calității rezecției tumorii, minimalizând în același timp și riscul consecințelor neurologice postoperatorii. Datorită localizării frecvente a gliomelor în „ariile elocvente,, și a variabilității anatomo-funcționale individuale majore, organizarea funcțională corticală, conectivitatea efectivă și potențialul plasticității, preoperator poate fi utilizată electrostimularea intraoperatorie, care se efectuează sub anestezie generală pentru mappingul motor sau la pacienții „treziți” intraoperator pentru mappingul vorbirii sau celui cognitiv. Aceasta este considerată o tehnică de detecție simplă, exactă, corectă și sigură a structurilor esențiale funcționale subcorticale și corticale.

Actualitatea temei

Indiferent de tipul histologic al tumorilor intracerebrale, tratamentul primar constă în maximalizarea calității ablației gliomelor cerebrale. Scopul dublu al operației constă în maximalizarea calității rezecției, minimalizând în același timp și riscul operator. Cu toate acestea, datorită localizării frecvente a gliomelor supratentoriale, lângă sau în cadrul așa numitor „arii elocvente,, ea a fost considerată o perioadă îndelungată demarcată nesemnificativ, datorită particularității infiltrative a ei, deoarece schimbările intracerebrale în efectuarea ablației gliomei extensive erau diminuate și riscul în inducerea consecințelor neurologice postoperatorii, care sunt destul de mari. Multe intervenții chirurgicale asupra tumorilor cerebrale în ariile elocvente au demonstrat o rată de deficit motor permanent și sever care variază între 13% și 27.5% . Prin urmare, indicațiile rezecției gliomei sunt deja contraversate .

Deci, pentru a optimiza beneficiul este necesar să se respecte rata intervenției și metodele mappingului funcțional, care au fost pe larg utilizate în ultimele decade. O variabilitate anatomofuncțională considerabilă a fost demonstrată pe larg la voluntarii sănătoși. Mai mult ca atât, această variabilitate este mai pronunțată în cazurile de gliomă. Astfel ea este considerată mandator în studierea fiecărui pacient constând în: a) organizarea funcțional corticală b)

conectivitatea efectivă c) potențialitatea plasticității creierului, în scopul rezecției gliomei care este nu numai de ordin oncologic dar depinde și de hotarele funcțional cortico-subcorticale.

Scopul acestei lucrări este de a analiza în ce măsură metoda ESI face posibilă îmbunătățirea rezultatelor postoperatorii, referindu-se atât la impactul istoriei naturale ale tumorii cât și la pastrarea calității vieții pacientului.

Investigația electrofiziologică intraoperatorie. Metodele electrofiziologice se axează pe înregistrările de pe suprafața corticală. Astfel potențialii somatosenzorii au fost larg utilizați în cadrul rezecției tumorii din regiunea centrală. Cu toate acestea, siguranța lor nu este optimală, în timp ce localizarea exactă a sulcusului central este raportat numai între 91 și 94%. Plus la acestea, înregistrarea fazei reverse identifică numai sulcusul central, dar nu furnizează și informație directă referitor la organizarea precisă a cortexului pre- și postcentral. În aceea ce privește potențialii motori evocați, pot fi monitorizați doar mușchii, tehnică care nu ne permite detectarea și evitarea deficitelor motorii în mușchi nonmonitorizați. În final potențialii evocați intraoperator nu pot fi curent cu siguranță utilizați în mappingul vorbirii, memoriei sau a altor funcții superioare.

În al doilea rând, înregistrarea electrofiziologică preoperatorie și stimularea au fost deasemenea efectuate prin implantarea grilei subdurale. Pacientul poate efectua sarcinile indicate în salonul său. Aceasta este important de menționat, în particular la copii. Pe lângă acestea, avantajele recente în interpretarea semnalelor electrofiziologice, cum ar fi de exemplu analiza spectrală electrocortigrafică care evaluează sincronizarea evenimentelor relatate în benzile cu frecvență specifică permit o înțelegere mai adecvată și mai exactă a cortexului funcțional studiat cu conectivitatea ei, în special via înregistrărilor „potențialului cortico-cortical evocat”. Totuși, mappingul electrofiziologic preoperator, de obicei utilizează grile cu electrozi de 1cm, cu o precizie limitată. Plus la aceasta, sunt necesare 2 proceduri chirurgicale. Prima constă în implantarea grilelor, și a doua în rezecția leziunii. Mai mult ca atât, implantarea de lungă durată a grilelor subdurale, pot provoca infecții. În final, mappingul preoperator nu ne oferă posibilitatea schițării structurilor subcorticale în timp ce gliomele migrează de-a lungul liniilor (tracturilor) materiei albe.

Trebuie să se țină cont nu numai de avantajele, dar și de consecințele diferitor tehnici de mapping, unde utilizarea adițională de ESI este considerată obligatorie în acest caz.

Studiul organizării anatomico-funcționale corticale. Mapping-ul cerebral permite studierea organizării funcționale individuale a ariilor corticale. Mai întâi de toate rezonanța magnetică (IRM), în combinație cu electrostimularea intraoperatorie (ESI) a demonstrat existența somatotopiei cerebrale unde SMA de la anterior spre posterior determină prezența centrilor de vorbire (în emisfera dominantă), fața, membrul superior și inferior. Totuși este posibil de a prevedea severitatea preoperatorie și postoperatorie cu informarea pacientului și familiei lui despre planificarea radicalității actului operator. Similar ESI a demonstrat implicarea emisferei dominante stângi (insulei) în planificarea complexă în articularea vorbirii, și explicând în acest mod anartria secundară leziunii insulare. Plus la aceasta ESI a confirmat includerea ariei premotorii dominante în vorbire prin inducerea anomiei în partea sa dorsală și anartriei în partea ventrală. Aceasta a demonstrat rolul girusului angular stâng în procesul de calculare și a făcut posibilă distingerea ariilor incluse. Utilizarea sarcinii specifice bazate pe legatura conceptuală, ESI deasemenea a demonstrat complexitatea organizării funcționale a ariei Wernike și participarea acesteia în procesul fonetic. Anatomia funcțională a câmpurilor frontale ale ochiului (CFO) demonstrează implicarea acestor arii în sacadele oculare voluntare și involuntare. Stimularea CFO pune în evidență momentele contraverse ale ochiului, care au fost înregistrate prin electrooculografie, mai mult ca atât, stimularea subregiunii anterioare ale CFO determină mișcările ochiului interferate cu compartamentul oculomotor, inhibând sacadele pacientului „trezit”.

Recent sarcina liniei bisectoare a fost utilizată la pacienții „treziți” cu leziunile incluse în joncțiunea parieto-temporală dreaptă, în scopul de a schița ariile care sunt incluse în regiunile spațiale esențiale în mișcare. O deviere semnificativă spre dreapta a fost observată în perioada

stimularii părții anterioare ale girusului supramarginal și partea caudală a girusului temporal superior. Cu alte cuvinte, a fost indusă o reproductibilă neglijare prin inactivarea electrică a structurilor corticale care sunt esențiale în integrarea vizo-spațială. Aceste zone elocvente au fost păstrate și la pacienți nu a fost înregistrat deficit motor postoperator.

Studiul plasticității cerebrale. În scopul de a ne ajuta să înțelegem mai bine interacțiunile dintre gazdă și tumoare a fost studiat un alt concept - plasticitatea cerebrală.

Plasticitatea preoperatorie. Cei mai mulți pacienți cu creștere lentă a tumorii cum ar fi de exemplu glioma cu grad scăzut de diferențiere, nu au deficiți motorii, chiar în pofida invaziei frecvente a structurilor elocvente. Este interesant faptul că, modurile de reorganizare a tumorii cu țesutul cerebral diferă de la caz la caz. Noi am pus în discuții 3 modele în evidență. Primul constă în particularitățile infiltrative a gliomei cu grad scăzut, unde funcțiile pot persista în cadrul tumorii, care prezintă o șansă foarte limitată în efectuarea rezecției substanțiale fără consecințe postoperatorii. În al doilea caz, zonele elocvente pot fi redistribuite în jurul tumorii cu o șansă rezonabilă de efectuare a rezecției totale din apropiere, în pofida deficitului postoperator care eventual se recuperează timp de câteva săptămâni sau luni. În al treilea caz există deja o compensare preoperatorie prin aria controlaterală omoloagă: consecvent, șansă de a efectua o rezecție totală, reală unde deficitul este foarte înalt.

Plasticitatea acută intraoperatorie. Reorganizarea funcțională acută a fost observată datorită actului chirurgical, care în esență poate genera o hiperexcitabilitate regională. În cazurile leziunilor prerolandice, stimularea girusului precentral a indus răspunsurile motorii înainte rezecției numai în unele zone corticale. Noi am observat imediat schimbarea leziunilor, localizate în același girus precentral, la stimulările cărora au fost observate aceleași schimbări similar acelor anterioare. Un alt exemplu, a fost observat după rezecția tumorii precentrale, dar cu o mascare a ariilor motorii care au fost localizate pe ambele părți ale șanțului central.

Plasticitatea postoperatorie. Mecanismele plasticității induse prin operațiile în zonele elocvente au fost deasemenea studiate. S-a utilizat IRM postoperator la un pacient, fiind recuperat de obicei după câteva săptămâni de reabilitare specifică. În particular, urmărind sindromul ariei motorii suplimentare postchirurgicale, IRM a demonstrat apariția activărilor cortexului motor controlateral și cortexului premotor care participă la recuperare.

Rezultatele funcționale. Integrarea în deciziile chirurgicale și planificarea informației furnizate de ESI referitor la mapping-ul funcțional individual și conectivitatea lui ne permite extinderea indicațiilor în operația de gliomă care sunt localizate în ariile care pînă la moment erau considerate "inoperabile". Mai mult ca atât, în pofida agravării frecvente postoperatorii, (datorită efectuării exterpării maxime a tumorii, în dependență de limitele funcționale subcorticale, definite de ESI) mai mult de 95% de pacienți au fost recuperați cu o întârziere de 3 luni după operație. Unele din aceste cazuri au demonstrat ameliorări, comparativ cu statusul preoperator. Semnificativ s-a înregistrat atacuri la 80 % pacienți care au prezentat epilepsie cronică preoperatorie. Dintre grupul de pacienți, o rată de mai puțin de 5 % de populație din lume este reproductibilă. Comparativ cu rata consecințelor de la 13% la 27,5 % cu o medie de circa 19% în serie nu au utilizat ESI.

Rezultate neuro-oncologice. Din momentul cînd s-a permis ESI, identificarea individuală a structurilor elocvente corticale și subcorticale, rezecția s-a efectuat în dependență de hotarele funcționale. Această metodă a fost propusă în scopul continuării rezecției pînă la structurile funcționale detectate de ESI și nu înainte pentru a optimiza calitatea rezecției fără creșterea riscului deficitului motor permanent. Această *strategie chirurgicală* permite o îmbunătățire semnificativă a calității gliomei extirpate, în pofida numărului mai mare de operații în ariile critice și o descreștere paralelă a ratei consecințelor. Într-un studiu recent, comparându-se gliomele cu grad scăzut de creștere care au fost ablațiate fără sau cu utilizarea ESI, a demonstrat următoarele :

1. 62% de gliome selectate pentru operații au fost localizate în zonele elocvente și operate cu ESI, numai 35 % fără ESI.

2. Numai 37 % de rezecții au fost subtotale (mai puțin de 10 CC de reziduri, în dependență de clasificările din Berger și autorii) și 6% au fost ablațiate total, fără anomalii de semnal în ariile ESI - 50,8% au fost subtotal și 25,4% total .

Mai mult ca atât, în timp ce rezecțiile extensive în neurooncologie sunt contraversate, în special acele care se referă la gliomele de grad scăzut, rezultatele chirurgicale curente suportă impact pozitiv de tratament maximal cum ar fi cu un beneficiu asupra istoriei naturale, care înseamnă că se referă direct la calitatea rezecției. Aceasta a fost recent demonstrată în serii consecutive de grad scăzut, operate în dependență de hotarele funcționale, utilizând ESI unde rata mortalității a fost 20,6 % în cazurile de rezecție parțială, inclusiv 8% în cazurile rezecției subtotale, 0% în cazurile rezecției totale (control după 48 luni).

Concluzii

Chirurgia gliomei cerebrale la moment, beneficiază de dezvoltări tehnice importante în domeniul mapping-ului funcțional, utilizându-se metode noninvasive complementare de FNI și invazive de ESI. Asemenea avantaje recente ne permit înțelegerea organizării individuale a ariilor elocvente cerebrale integrându-se noțiunea de variabilitate anatomo-funcțională interindividuală în strategiile chirurgicale. Stimularea subcorticală intraoperatorie în asociere cu mapping-ul cortical ne dau o oportunitate unică în studierea așa-numitei “conectivități efective”. Ea permite trasarea corelării on-line între leziunile discrete și virtuale care pot fi efectuate la fiecare localizare a rețelei distribuite (fiecare site cortical și subcortical fiind perfect identificat anatomic utilizându-se 3D IRM) și consecințele lor funcționale care vor fi analizate strict de către logoped prin procedurile chirurgicale. Combinarea acestor date intraoperatorii anatomo-funcționale cu acele furnizate de DTI (informații anatomice subcorticale) MEG (date cronologice) IRM și PET (date funcțional preoperatorii) ne permit elaborarea individuală și modelele predictive a circuitului neurosinaptic care constă în deschiderea unor noi orizonturi spre conexiunism.

Asemenea corelații cu IES rămân a fi considerate standardul de aur, datorită mappingului cerebral funcțional, care contribuie semnificativ la validarea metodelor non-invazive de neuro-imaging, în special acelor tehnici noi de TDI. Mai mult ca atât, asemenea modele de conexiunism pot duce la o înțelegere mai profundă a potențialului dinamic al reorganizării spațio-temporale a rețelei paralele și interactive numite mecanisme de plasticitate cerebrală care, joacă un rol major în compensarea funcțională în tumorile cu creștere ușoară și în rezecția chirurgicală a lor. În acest scop potențialitatea individuală în plasticitate va fi mai bine cunoscută utilizându-se mappingurile intraoperatorii repetate combinate postchirurgicale cu FNI. În scopul optimizării calității recuperării funcționale ele sunt considerate un ghid specific în programele de reabilitare postoperatorie.

Plus la aceasta, pe lângă implicările fundamentale ale ESI se permite efectuarea rezecției tumorii în dependență de hotarele funcționale care duc la optimizarea beneficiului. Rata de risc a extirpării chirurgicale în glioma cerebrală care pot fi obținute prin:

1. Extinderea indicațiilor chirurgicale, în special în zonele elocvente;
2. O calitate mai bună a rezecției tumorii cu un impact neurooncologic mai mare;
3. O minimalizare a riscului consecințelor postoperatorii cu pastrarea calității vieții.

Următoarea etapă constă în alcătuirea unui atlas postoperator al gliomei cerebrale după rezecție, în dependență de hotarele funcționale corticale și subcorticale determinate de ESI. Scopul constând în planificarea înainte de decizia operației unde rezecția poate fi subtotală (rămânând mai puțin de 10 CC din tumoare) cu o reală șansă de a avea un impact asupra istoriei tumorii. În acest scop la fiecare pacient operat unde s-a utilizat ESI și imagistica postoperatorie a fost nominalizată în atlasul Institutului Neurologic din Montreal. Atunci s-a elaborat o schiță care include regiunile gliomei care nu pot fi rezectate, ariile cu structurile elocvente, în special căile de conducere a substanței albe. Fuziunea dintre schiță și imaginea preoperatorie a permis o estimare preoperatorie a extensiei rezecției. În scopul îmbunătățirii acestei realități, atlasul

nominalizat necesită de a fi validat la un număr mai mare de pacienți care vor fi operați folosindu-se ESI.

În perspectivă, ESI ne permite acumularea cunoștințelor despre reorganizarea anatomo-funcțională dinamică a creierului, variabilitatea ei printre pacienți în scopul integrării acestui potențial în indicațiile chirurgicale și în planificarea actului chirurgical în mai multe etape. Extinderea rezecției și numărul actelor chirurgicale care sunt necesare în efectuarea acestei rezecții trebuie să fie adaptate la potențialitatea individuală a compensării funcționale.

Bibliografie

1. Bello L, Acerbi F, Giussani C, Baratta P, Taccone P, Songa V, et al. Intraoperative language localization in multilingual patients with gliomas. *Neurosurgery* 2006;59:115-25.
2. Berger MS, Rostomily RC. Low grade gliomas: functional mapping resection strategies, extent of resection, and outcome. *J Neurooncol* 1997;34:85-101.
3. 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. Technical application. *Neurosurgery* 1996;38:962-71.
4. 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;47:132-5.
5. Duffau H. New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: functional brain mapping, connectionism and plasticity. *J Neurooncol* 2006;79:77-115.
6. 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;95:735-45.
7. Krai 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;58:36-43.
8. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan Z, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001 ;95:190-8.
9. Meyer FB, Bates LM, Goerss BS, Friedman JA, Windschitl WL, Duffy JR, et al. Awake craniotomy for aggressive resection of primary gliomas located in eloquent brain. *Mayo Clin Proc* 2001;76:677-87.
11. Peraud A, Ilmberger J, Reulen HJ. Surgical resection of gliomas WHO grade II and III located in the opercular region. *Acta Neu-rochir (Wien)* 2004;146:9-17.
12. Romstock J, Fahlbusch R, Ganslandt O, Nimsky C, Strauss C. Localisation of the sensorimotor cortex during surgery for brain tumors: feasibility and waveform patterns of somatosensory evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:221-9.
13. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, et al. Neurological outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 1998;42:1044-56.
14. Signorelli F, Guyotat J, Isnard J, Schneider F, Mohammadi R, Bret P. The value of cortical stimulations applied to the surgery of malignant gliomas in language areas. *Neurol Sci* 2001;22:3-10.
15. Taylor MD, Bernstein M. Awake craniotomy with brain mapping as a routine surgical approach to treating patients with supratentorial intraaxial tumors: a prospective trial of 200 cases. *J Neurosurg* 1999;90:35-41.
16. Vives KP, Piepmeyer JM. Complications and expected outcome of glioma surgery. *J Neurooncol* 1999;42:289-302.
17. Whittle IR, Borthwick S, Haq N. Brain dysfunction following « awake » craniotomy, brain mapping and resection of glioma. *Br J Neurosurg* 2003;17:130-7.
18. Whittle IR. The dilemma of low grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:31.