



Universitat Autònoma de Barcelona

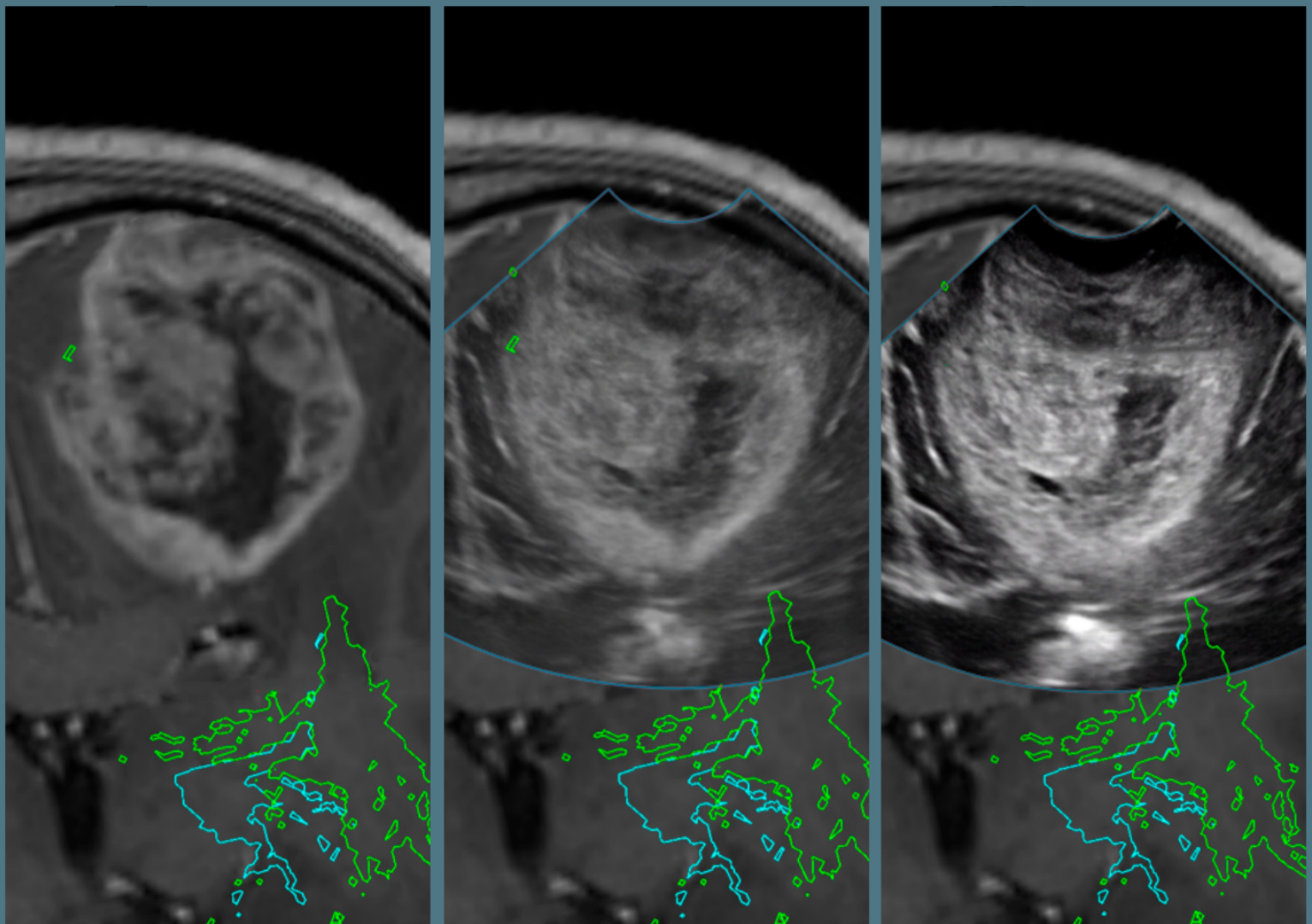
ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

ECOGRAFÍA INTRAOPERATORIA NEURONAVEGADA EN LA RESECCIÓN DE TUMORES INTRA-AXIALES: EFECTIVIDAD DE LA TÉCNICA Y CORRELACIÓN CON LA RESONANCIA MAGNÉTICA

TESIS DOCTORAL
LAURA SALGADO LÓPEZ



ECOGRAFÍA INTRAOPERATORIA NEURONAVEGADA EN LA
RESECCIÓN DE TUMORES INTRA-AXIALES: EFECTIVIDAD DE
LA TÉCNICA Y CORRELACIÓN CON LA RESONANCIA
MAGNÉTICA

Trabajo realizado para optar al Grado de Doctor por:

Laura Salgado López

Directores de la tesis: Cristian de Quintana Schmidt y Jaume Masià Ayala

Tutor académico de la tesis: Jaume Masià Ayala



Universitat Autònoma de Barcelona

Departamento de Cirugía

Barcelona 2021

CRISTIAN DE QUINTANA-SCHMIDT. Profesor asociado del Departamento de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona.

JAUME MASIÀ AYALA. Profesor agregado del Departamento de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona.

CERTIFICAN

Que la tesis titulada: **“Ecografía intraoperatoria neuronavegada en la resección de tumores intra-axiales: Efectividad de la técnica y correlación con la resonancia magnética”**, de la que es autora la licenciada Laura Salgado López ha sido realizada bajo nuestra dirección y está en condiciones de ser presentada para lectura y defensa delante del Tribunal correspondiente para la obtención del grado de Doctor.

Barcelona, 15 de Junio de 2021



Cristian de Quintana Schmidt Ph.D.



Jaume Masià Ayala Ph.D.

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Departamento de Cirugía

Barcelona 2021

Para mis padres, mi padrino y mi hermana.

“Cuando dejas de hacer una contribución, es cuando empiezas a morir”

Eleanor Roosevelt

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría darle las gracias a todas aquellas personas que de alguna manera han contribuido a la realización de esta tesis, en especial a las siguientes:

- Al Dr. de Quintana por ayudarme durante la planificación y realización de la misma, así como por guiarme como director y hacer posible este proyecto. Sin su ayuda y dedicación este trabajo simplemente no sería posible.

- Al Dr. Masià por su interés por supervisar y dirigir esta tesis, así como los consejos que me ha dado en cuestiones relacionadas con la misma.

- Al Dr. Gisch por su ayuda en el análisis estadístico de los datos y por su paciencia incalculable.

- Al Dr. Molet, mi primer jefe de servicio, por todo el conocimiento que me ha transmitido y los consejos que me ha dado.

- Al Dr. Tresserras por infundirme su pasión por la base de cráneo y organizar los cursos de disección anatómica de base de cráneo cada año.

- Al Dr. Aibar y al Dr. Sánchez por ayudarme durante el “último empujón” y dedicarme su tiempo.

- A Nuria Alonso por su ayuda con la parte administrativa y por su capacidad para hacer las cosas más sencillas y los días más alegres.

- Al Dr. Muñoz, al Dr. Asencio, al Dr. Rodríguez, a la Dra. Álvarez y al resto de mis compañeros de Neurocirugía de Sant Pau, quienes me han enseñado muchísimo y me han hecho crecer como persona, no solo en el ámbito profesional sino también a nivel personal. Gracias.

- A todo el equipo de quirófano, especialmente a las enfermeras del quirófano 15, quienes han ayudado con la implementación de ecografía intraoperatoria y han cronometrado cirugía tras cirugía el tiempo necesario para la realización de la misma.

- A toda mi familia y amigos, por el apoyo incondicional.

La autora no ha recibido ninguna ayuda financiera
por parte de ninguna casa comercial
para la elaboración de esta Tesis.

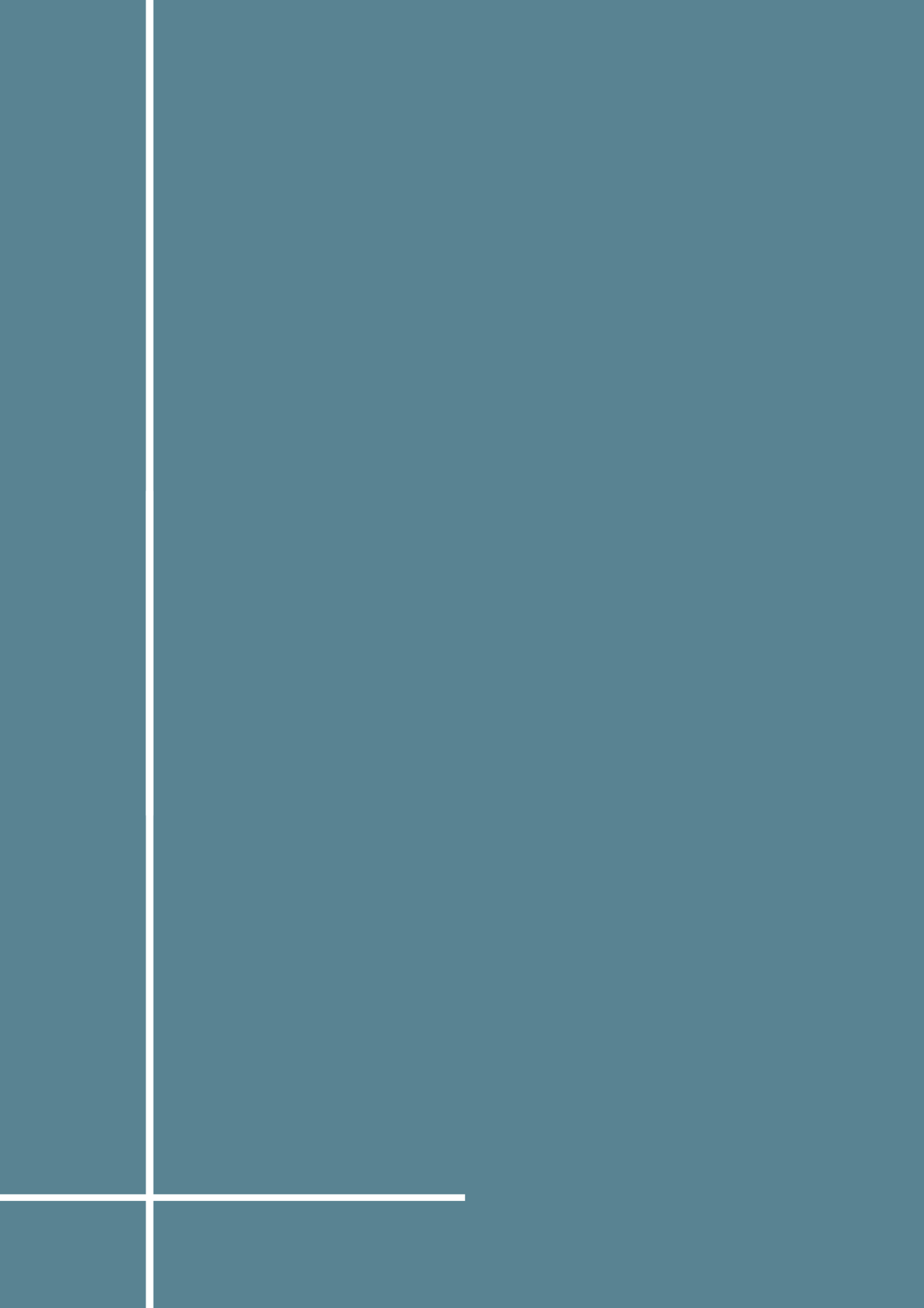
ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	20
1.1 Técnicas de imagen intraoperatorias en neurocirugía	21
1.2 Evolución de la ecografía intraoperatoria en neurocirugía	24
1.3 Fundamentos técnicos básicos de la ecografía neuronavegada	25
1.3.1 Modo de imagen	25
1.3.2 Semiología general de los parámetros ecográficos	26
1.3.3 Transductores ecográficos	32
1.3.4 Neuronavegación y fusión de imágenes	35
1.4 Ventajas de la ecografía intraoperatoria neuronavegada	37
1.5 Desventajas de la ecografía intraoperatoria neuronavegada	41
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	48
3. OBJETIVOS	50
4. MATERIAL Y MÉTODOS	52
4.1 Tipo de estudio	53
4.2 Selección de pacientes	53
4.3 Recogida de datos	54
4.4 Variables epidemiológicas a estudio	55
4.5 Variables quirúrgicas a estudio	59
4.6 Variables de resultado a estudio	65
4.7 Variables de seguimiento a estudio	67
4.8 Análisis estadístico	68

5. RESULTADOS	74
5.1 Variables epidemiológicas	75
5.1.1 Tamaño de la muestra	75
5.1.2 Edad y sexo de los pacientes	75
5.1.3 Factores de riesgo cardiovascular	75
5.1.4 Otros antecedentes patológicos relevantes	76
5.1.5 Medicación habitual relevante	77
5.1.6 Calidad de vida	78
5.1.7 Clínica de los pacientes	78
5.1.8 Cronología de la lesión	79
5.1.9 Localización y lateralidad del tumor	79
5.1.10 Afectación de área elocuente	80
5.1.11 Estudio volumétrico de los tumores con la resonancia magnética cerebral preoperatoria	80
5.1.12 Grado de visibilidad de los tumores con la resonancia magnética cerebral preoperatoria	82
5.1.13 Tipo de lesión tumoral	82
5.2 Variables quirúrgicas	83
5.2.1 Tiempo empleado en la utilización de la ecografía	83
5.2.2 Grado de visibilidad de los tumores con la ecografía intraoperatoria	90
5.2.3 Factores que podrían influir en el grado de visibilidad de la ecografía	90
5.2.4 Estudio volumétrico tumoral con el ecógrafo	96
5.2.5 Detección de restos tumorales con la ecografía	96
5.2.6 Detección con la ecografía de restos tumorales imprevistos	97
5.2.7 Utilización de otras técnicas intraoperatorias	99
5.2.8 Complicaciones intraoperatorias y anestésicas	102

5.3 Variables de resultado	102
5.3.1 Comparación del estudio volumétrico tumoral	102
5.3.2 Comparación del grado de visibilidad tumoral	105
5.3.3 Estudio volumétrico de los restos tumorales con la resonancia magnética cerebral postoperatoria	106
5.3.4 Comparación del estudio volumétrico de los restos tumorales	107
5.3.5 Porcentajes de resección quirúrgica	111
5.3.6 Grados de resección quirúrgica	112
5.4 Variables de seguimiento	115
5.4.1 Complicaciones postoperatorias	115
5.4.2 Crisis epilépticas	115
5.4.3 Déficits neurológicos postoperatorio inmediato	117
5.4.4 Evolución de los déficits neurológicos a los 3 meses, 6 meses y al año	117
5.4.5 Seguimiento y supervivencia	118
6. DISCUSIÓN	126
6.1 Grado de visibilidad de la ecografía	127
6.1.1 Grado de visibilidad comparado con la resonancia magnética	127
6.1.2 Factores que podrían influir en el grado de visibilidad	127
6.1.3 Grado de visibilidad de la ecografía comparado con la literatura	129
6.2 Ecografía y tiempo quirúrgico	131
6.3 Detección de restos tumorales	134
6.3.1 Comparación de la ecografía con la resonancia magnética	134
6.3.2 Detección de restos tumorales imprevistos	135
6.4 Volúmenes tumorales	136
6.4.1 Cálculo de los volúmenes de tumores y de restos tumorales	136
6.4.2 Comparación del cálculo de volúmenes de tumores y de restos tumorales con la literatura	138

6.5 Porcentajes y grados de resección tumoral	141
6.6 Impacto del uso del 5-ALA en los resultados	143
6.7 Complicaciones	144
6.8 Seguimiento	147
6.8.1 Evolución de los déficits neurológicos	147
6.8.2 Evolución de las crisis comiciales	148
6.8.3 Supervivencia	149
6.9 Limitaciones	151
7. CONCLUSIONES	155
8. BIBLIOGRAFÍA	159
9. APÉNDICE	186
9.1 Tablas	187
9.2 Artículo científico	193





1. INTRODUCCIÓN



1.1 TÉCNICAS DE IMAGEN INTRAOPERATORIAS EN NEUROCIRUGÍA

Desde su introducción en la neurocirugía moderna, la neuronavegación ha ayudado al neurocirujano en la planificación prequirúrgica y en la resección de tumoraciones cerebrales de forma intraoperatoria. Sin embargo, esta técnica pierde precisión durante el transcurso de la cirugía a causa del desplazamiento que sufre parénquima cerebral a medida que la resección tumoral avanza.¹ Debido a esto, la neuronavegación en ocasiones no es fiable a la hora de evaluar si se ha logrado la tasa de resección tumoral óptima. Este aspecto es importante ya que las resecciones completas o supra-máximas tienen un efecto positivo en la supervivencia de los pacientes.²⁻⁶

En las últimas décadas ha habido por tanto un aumento de interés en la adquisición de imágenes intraoperatorias a tiempo real durante la cirugía de tumores cerebrales. Se han utilizado diversas técnicas para valorar la existencia de restos tumorales, tales como la tomografía computarizada intraoperatoria, la resonancia magnética intraoperatoria, compuestos químicos fluorescentes (ácido aminolevulínico = 5-ALA) o la ecografía neuronavegada (Tabla 1)^{7, 8}. Sin embargo, sigue existiendo controversia sobre la eficacia, efectividad y eficiencia de cada una de estas técnicas^{1, 9, 10}:

- La cirugía guiada por fluorescencia (5-ALA) proporciona una opción efectiva en la resección de gliomas de alto grado pero no puede emplearse en los gliomas de bajo grado, que es donde más dudas surgen a la hora de evaluar si el grado de resección tumoral es óptimo.^{11, 12} Tampoco es efectiva en las metástasis cerebrales, siendo las segundas tumoraciones intra-axiales más frecuentes operadas en la práctica clínica diaria.¹³ Además se trata de una técnica que valora tan sólo la superficie tumoral, no siendo capaz de evaluar el tejido tumoral más allá de ella.

INTRODUCCIÓN

- La Tomografía intraoperatoria es una técnica segura que ayuda a valorar el grado de resección tumoral, así como a descartar complicaciones intraoperatorias inmediatas.¹⁴ Algunos autores han descrito que esta técnica mejora la efectividad de la resección de tumores gliales, al aumentar la confianza intraoperatoria de los neurocirujanos.¹⁵ Conforme la utilidad de la tomografía intraoperatoria en cirugías que envuelven sobre todo estructuras óseas como cirugías de base de cráneo y espalda ha sido demostrada, su utilidad en las cirugías de tumores intraparenquimatosos continúa siendo controvertida.¹⁶ Mientras dicha técnica de imagen presenta menos limitaciones en cuanto al posicionamiento quirúrgico que la resonancia magnética, entre sus desventajas destacan la menor resolución de las imágenes obtenidas y la exposición a radiación del paciente y del personal de quirófano.^{16, 17}

- En cuanto a la resonancia magnética intraoperatoria, la complejidad de los ajustes del quirófano necesarios, el elevado coste y el aumento del tiempo quirúrgico que supone han hecho que la aplicación práctica de la misma se vea restringida.^{18, 19} Además existen dos tipos: la resonancia magnética de bajo campo, donde su portabilidad afecta muy significativamente a la calidad de las imágenes que genera,²⁰ y las de alto campo, que ofrecen una mayor calidad de imagen, pero que requieren realizar un quirófano híbrido combinando un área quirúrgica con una sala de resonancia magnética.²¹

- La ecografía intraoperatoria neuronavegada supone una alternativa transportable, mucho más económica y que conlleva un menor consumo de tiempo quirúrgico.²²⁻²⁴ Sin embargo, existen pocos estudios que evalúen el grado de resección tumoral con la ecografía intraoperatoria neuronavegada o que comparen su efectividad con la de la resonancia magnética postoperatoria inmediata.²⁵ Así, a pesar de que la ecografía es una técnica que se encuentra en auge a nivel de la neurooncología, existen varios aspectos controvertidos que no tienen un consenso a nivel de la literatura

científica, tales como la precisión de la técnica en las diferentes tumoraciones intra-axiales, el grado de visibilidad tumoral o su utilidad en la visualización de restos tumorales.^{22, 26, 27}

Tabla 1: Comparación de las diferentes técnicas de imagen intraoperatorias

	5-ALA	iTC	iRMN	iEcografía
Feedback en tiempo real	Si	No	No	Si
Coste	+++	++	++++	+
Contraindicaciones	Disfunción hepática severa	(Contraste): Enfermedad cardíaca o renal grave, alergia al contraste yodado	Marcapasos cardíaco y neuroestimulador	Ninguna
Curva de aprendizaje	Fácil de integrar	Moderada	Elevada	Progresiva (Operador dependiente)
Portabilidad	Si	No	No	Si
Cambios en el quirófano	Filtro microscópico especial, habitación oscura	Mayfield radiotransparente	Quirófano protegido, instrumentos no ferromagnéticos	No
Afectación flujo de trabajo	No	Significativa	Mínima	No
Limitaciones	24h fotosensitividad	Radiación del paciente y del personal de quirófano	Personal especializado en quirófano, limitaciones en el posicionamiento del paciente	Artefactos (sangre, aire)
Prolongación tiempo quirúrgico	+	++	++++	+
Calidad imagen (resolución espacial)	++/+++	++	+++	++/+++

1.2 EVOLUCIÓN DE LA ECOGRAFÍA INTRAOPERATORIA EN NEUROCIRUGÍA

Los inicios de la ecografía se remontan al siglo XVIII con el descubrimiento de los ultrasonidos, y posteriormente del efecto piezoeléctrico y del fenómeno Doppler.²⁸ No obstante, la ecografía fue utilizada en neurocirugía intraoperatoriamente por primera vez en el año 1978,²⁹ para guiar la punción-aspiración de un astrocitoma cervical quístico, popularizándose a nivel intracraneal en el año 1982.³⁰ Desde entonces la ecografía intraoperatoria ha permitido a los neurocirujanos obtener imágenes a tiempo real sin la necesidad de exponerse a radiación ionizante ni interrumpir de manera significativa el flujo de trabajo.³¹ Las aplicaciones de los ultrasonidos en neurocirugía se han beneficiado notoriamente del desarrollo de nuevos transductores y sistemas de procesamiento de imagen, lo cual ha sido posible en su mayor parte gracias a otras especialidades médicas con volúmenes clínicos más elevados.³²

La continua evolución tecnológica en los últimos años ha permitido mejorar progresivamente la calidad de la imagen ecográfica, así como su integración con los sistemas de neuronavegación intraoperatorios. Gracias a la neuronavegación, la ecografía intraoperatoria nos permite calcular además del grado de resección tumoral el desplazamiento de las diferentes estructuras anatómicas intracraneales durante el transcurso de la cirugía y fusionar las imágenes con la planificación preoperatoria para mejorar la orientación anatómica de las imágenes ecográficas.³³

El desarrollo de la ecografía en 3D, inicialmente creada para aplicaciones prenatales, permite sobrepasar algunas de las limitaciones de la ecografía convencional o 2D, al generar una imagen volumétrica que puede ser visualizada en cualquier plano arbitrario.³⁴ Sin embargo, aunque el potencial de adquisición de imágenes de los

transductores 3D es prometedor, los sistemas 3D disponibles actualmente proporcionan una resolución de imagen inferior a los sistemas 2D, y los artefactos se pueden ver inclusive acentuados con este tipo de técnica ecográfica.³⁵

Continuar con las líneas de investigación actuales y realizar nuevos estudios será necesario para determinar el valor de las nuevas modalidades ecográficas a la hora de favorecer resecciones tumorales máximas a la vez que seguras, y para seguir expandiendo los límites y aplicaciones de la ecografía intraoperatoria.³¹

1.3 FUNDAMENTOS TÉCNICOS BÁSICOS DE LA ECOGRAFÍA NEURONAVEGADA

1.3.1 Modo de imagen

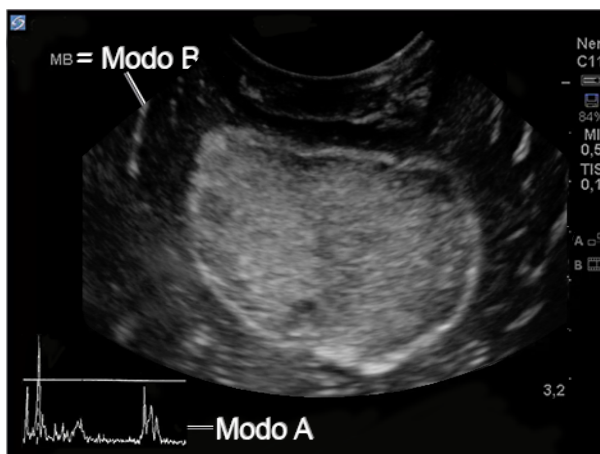
Existen diferentes tipos de imagen ecográfica. De forma general, podemos dividirlos en modos de imagen estática: modo A (amplitud), modo B (brillo) y modo C; o modos de imagen dinámica: modo M (movimiento).³⁶

El modo B es el que se emplea más frecuentemente en neurocirugía y el que empleamos en nuestro estudio (Figura 1). Este modo de imagen transforma la amplitud de los picos de intensidad del modo A en puntos luminosos y nos muestra la localización espacial de cada punto (resolución axial y lateral), obteniendo una imagen anatómica bidimensional (ecografía 2D).³⁷ Así cada eco de sonido captado se registra en la pantalla como un punto, cuyo tamaño y luminosidad dependen de la intensidad del eco de sonido. Gracias al desarrollo de los convertidores de barrido analógico, las imágenes actuales constan de una escala de grises de 256 tonos y gracias a la mejora en el procesamiento de la información, los ecógrafos modernos permiten obtener imágenes en tiempo real con una

INTRODUCCIÓN

media de 28 imágenes por segundo.³⁸

Figura 1. Modos de imagen ecográfica A y B



1.3.2 Semiología general de los parámetros ecográficos

- Profundidad

Dependiendo de la localización de la lesión para obtener una visualización óptima de la misma tendremos que ajustar la profundidad de la imagen. Al aumentar la profundidad de la imagen los ultrasonidos penetrarán más en el cerebro y como resultado el tamaño de la lesión será más pequeño.³⁹ Al disminuir la profundidad de la imagen el ecógrafo nos mostrará las estructuras más superficiales y el tamaño de la imagen será mayor, pero disminuirá también la resolución espacial de la imagen (Figura 2).⁴⁰ No se debe confundir profundidad con zoom, ya que esta herramienta nos permite magnificar un área específica de la imagen independientemente de la profundidad.³⁹

En general, se recomienda obtener una primera visión de la anatomía cerebral con una

profundidad de 7 u 8 centímetros para hacernos una idea de la totalidad del tumor así como de las estructuras cerebrales adyacentes. Posteriormente se recomienda amplificar (con el zoom) la lesión y reducir la profundidad de la imagen para evaluar con más precisión los bordes tumorales.⁴¹

Figura 2. Ejemplo de profundidad

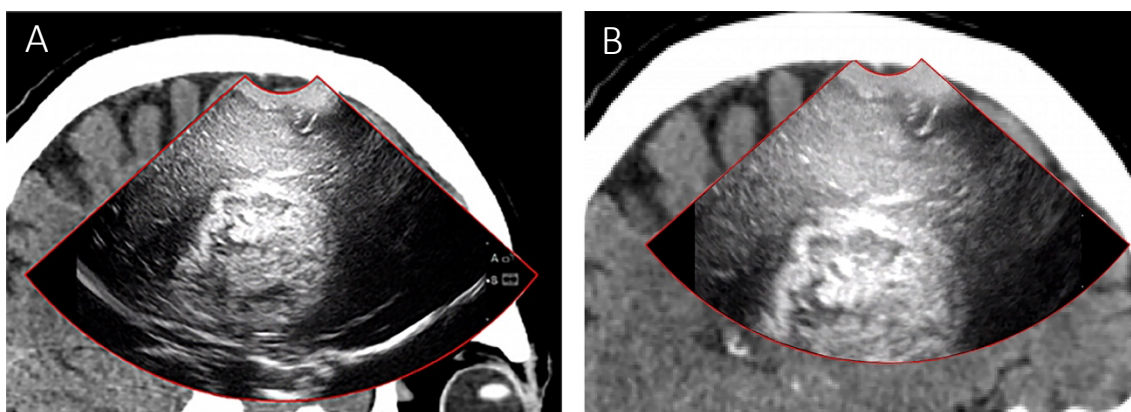


Figura 2. A: Imagen ecográfica profunda (aproximadamente 8 cm) en la cual se puede observar desde el córtex cerebral hasta la base craneal anterior (línea hiperecogénica en la parte inferior de la imagen, correspondiente a la duramadre basal). Véase como la lesión, en este caso un glioma de alto grado, es más pequeña en comparación con la imagen **B** (profundidad aproximada de 3 cm).

- Ganancia

La ganancia regula el brillo de la imagen controlando su atenuación de tal manera que aumentando la ganancia se amplifica la señal eléctrica que se procesa a partir de los ultrasonidos. Sin embargo, al aumentar la ganancia se aumenta también el ruido (artefacto) y la resolución de la imagen disminuye ya que los ecos acústicos se vuelven progresivamente más brillantes. Si por el contrario la ganancia es baja, la atenuación de la imagen disminuye y se debilitan y pierden progresivamente los ecos acústicos representados (Figura 3).³⁹

INTRODUCCIÓN

Además de la ganancia general, otro concepto a tener en cuenta es la compensación de la pérdida de ganancia con el tiempo empleada por los ecógrafos para compensar la pérdida de intensidad del ultrasonido.⁴² En función de la distancia de la sonda o de la profundidad se obtendrán ecos de diferente amplitud (menor amplitud a mayor profundidad) aun a iguales condiciones de impedancia acústica. Para compensar esa atenuación de intensidad el ecógrafo es capaz de amplificar los ecos recibidos en la sonda de forma proporcional de donde procede el eco. Es decir, añade una ganancia artificial a cada eco proporcional al tiempo que tarda en llegar a la sonda.⁴³

Figura 3. Ejemplo de ganancia general

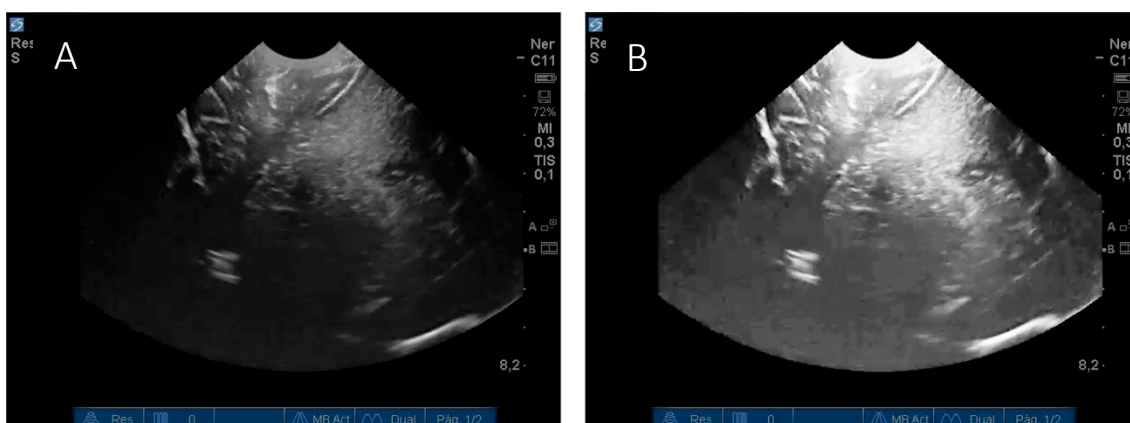


Figura 3. A: Imagen ecográfica del parénquima cerebral con una ganancia baja **B:** Misma imagen ecográfica, con una ganancia alta. Véase como al aumentar la ganancia la resolución de la imagen disminuye.

- Planos de corte

Gracias a los avances tecnológicos de las últimas décadas el tamaño de las craneotomías ha ido disminuyendo progresivamente, siendo cada vez más los neurocirujanos que optan por técnicas mínimamente invasivas. Debido a la limitación del tamaño del área expuesta en neurocirugía en cada abordaje solo será posible obtener dos planos de corte

ortogonales (coronal y sagital, coronal y axial o axial y sagital), ya que no es posible obtener un plano de corte perpendicular al plano del transductor o paralelo al eje principal de la craneotomía (Figura 4).^{44, 45}

La adquisición de imágenes en dos planos ortogonales (que forman un ángulo recto entre si) es suficiente para obtener una visión completa de la lesión y su relación con las estructuras intracraneales adyacentes.⁴⁴ Además, la inclinación del transductor nos permite realizar un estudio más minucioso de la anatomía, aumentar el campo de visión inclusive debajo de los márgenes de la craneotomía y obtener una reconstrucción tridimensional mental de los volúmenes a estudio.⁴⁶

Figura 4. Ejemplo representativo de los planos de corte obtenidos con el ecógrafo

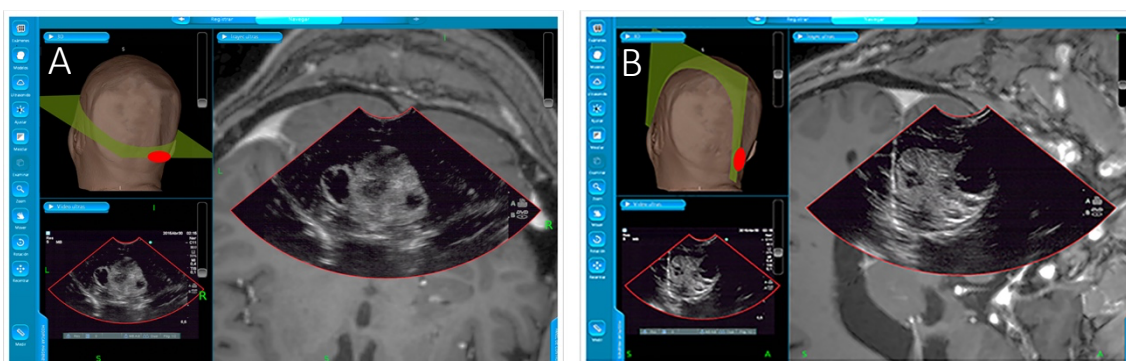


Figura 4. A: Plano de corte axial. **B:** Plano de corte sagital. En este caso debido a la localización posterior e inferior de la lesión y craneotomía es imposible obtener un plano de corte coronal con el ecógrafo ya que este plano sería perpendicular al ecógrafo y paralelo al eje principal de la craneotomía.

- Aspecto ecográfico de las estructuras cerebrales y lesiones más relevantes

En la mayoría de los casos, la diferencia ecogénica entre tumor y estructuras anatómicas normales es suficiente para diferenciar la interfase cerebro-tumor, inclusive en aquellos casos en los que hay edema perilesional, el cual puede interferir en la delimitación de los bordes tumorales.⁴⁵ Una excepción son las lesiones altamente infiltrativas, como los

gliomas de bajo grado, que no tienen bordes tumorales bien definidos.⁴⁷ Sin embargo, la limitación de los bordes de los gliomas de bajo grado también es dificultosa con la resonancia magnética, habiendo autores que defienden que la ecografía es capaz de delimitar estas lesiones mejor que la resonancia magnética en sí.⁴⁸⁻⁵⁰

Figura 5. Aspecto ecográfico de las estructuras anatómicas más relevantes

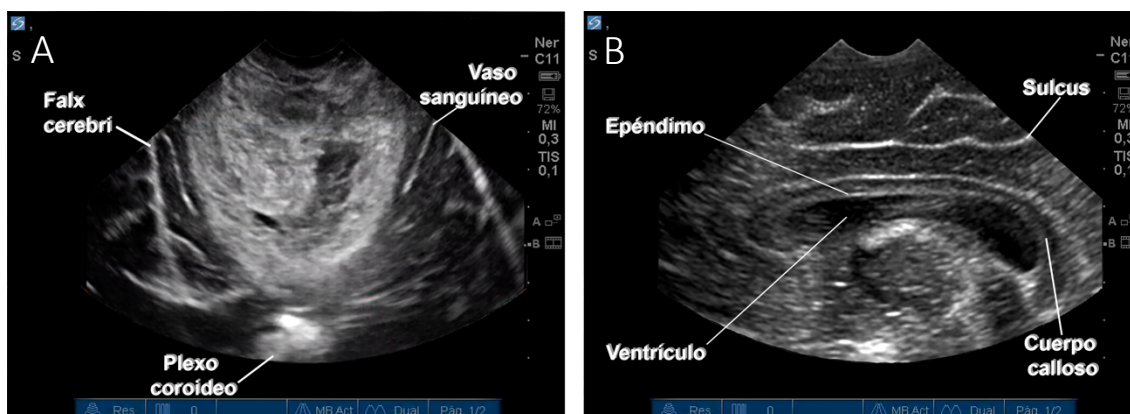


Figura 5. A: El parénquima cerebral normal es normalmente iso-hipoecoico y tiene una ecogenicidad uniforme a excepción de las circunvoluciones y cisuras. La corteza cerebral (substancia gris superficial) es hiperecoica. Los plexos coroideos y los pliegues duros (falx cerebri, tentorium) son intensamente hiperecoicos constituyendo por lo tanto referencias anatómicas importantes. El interior de los vasos sanguíneos es hipoecoico y la pared vascular es hiperecoica. **B:** Las conexiones interhemisféricas (como el cuerpo calloso) son hipoecoicas. Los ganglios basales son ligeramente hiperecoicos. Los ventrículos cerebrales son hipoecoicos y están rodeados por un borde hiperecoico correspondiente al epéndimo.⁵¹

El edema agudo perilesional es típicamente hipoecoico en comparación con el tumor, mientras que el edema crónico o el tejido previamente radiado es menos predecible y puede ser iso o hiperecoico.⁵²

Algunas lesiones pueden presentar zonas muy ecogénicas como nódulos calcificados, los cuales son especialmente frecuentes en meningiomas, mientras que los quistes intratumorales aparecen como zonas hipoecoicas.⁵³

Los gliomas de alto grado suelen tener una ecogenicidad heterogénea con márgenes hiperecoicos y áreas de necrosis hipoecoicas (Figura 6).⁵⁴

La mayoría de las metástasis cerebrales son hiperecoicas en comparación con el edema perilesional y el tejido cerebral adyacente.⁴⁴

Otros tumores cerebrales primarios como los oligodendrogliomas suelen tener bordes bien definidos y un patrón hiperecoico homogéneo.⁵⁵

Figura 6. Aspecto ecográfico de las lesiones cerebrales más frecuentes

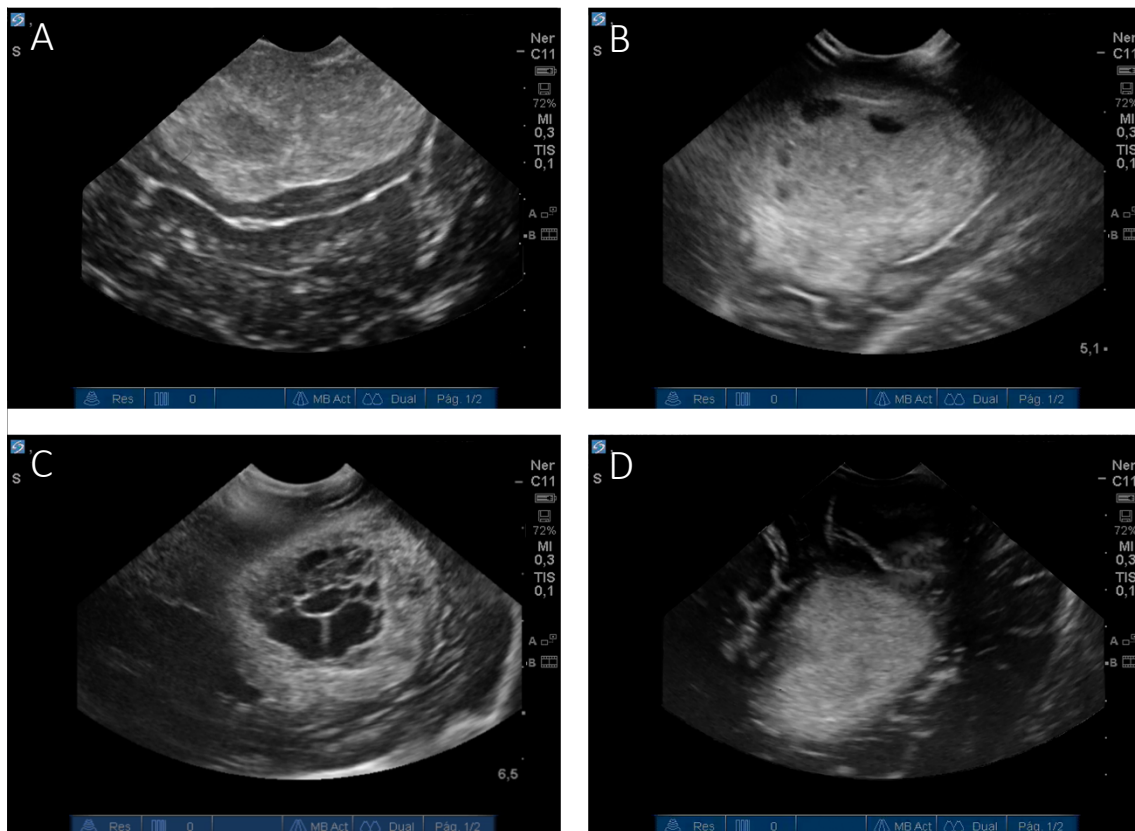


Figura 6. A: Meningioma. Los meningiomas son hiperecogénicos y suelen presentar bordes bien delimitados y una ecogenicidad homogénea. **B:** Glioma de alto grado. La ecogenicidad de este tipo de lesión es heterogénea, con bordes hiperecoicos y zonas hipoecoicas correspondientes con áreas de necrosis. **C:** Metástasis de carcinoma de pulmón. Las zonas hipoecoicas en el interior de la lesión se corresponden en este caso con quistes intratumorales. **D:** Oligodendroglioma. Los oligodendrogliomas no muestran un patrón ecogénico característico, pero suelen ser hiperecogénicos y presentar bordes bien definidos.

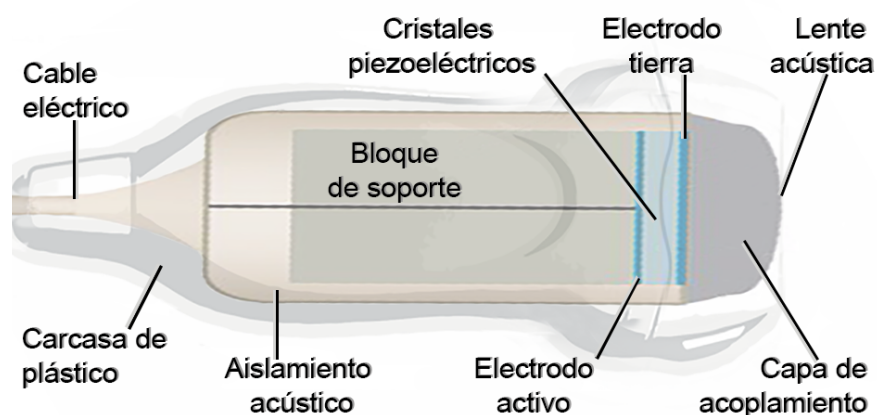
Debemos de tener en cuenta que la manipulación quirúrgica del tumor y del cerebro adyacente puede disminuir la precisión diagnóstica de la ecografía, principalmente por la aparición de artefactos⁵⁶. Los coágulos sanguíneos y el material hemostático son hiperecoicos y crean una sombra acústica que no permite estudiar la cavidad de resección adecuadamente para delimitar la interfase tumor-cerebro. Además, el parénquima cerebral adyacente tiende a volverse edematoso debido a la manipulación intraoperatoria, haciendo que el límite entre el cerebro y el tumor sea menos claro.^{44, 56,}
57

1.3.3 Transductores ecográficos

El transductor o sonda puede ser considerado como la parte más importante del ecógrafo, puesto que es el responsable de convertir los impulsos eléctricos en ondas ultrasónicas, así como de direccionarlos a un punto específico. Esto es posible gracias al efecto piezoeléctrico proporcionado por los cristales que contiene en su parte distal. El transductor también es capaz de llevar a cabo el proceso opuesto, convirtiendo los impulsos sónicos en una corriente eléctrica que transmitirá al sistema de procesamiento para poder visualizar las imágenes en la pantalla del monitor.⁵⁸ Utilizando la velocidad del sonido y el tiempo de regreso de cada eco, el escáner del sistema de procesamiento es capaz de calcular la distancia entre el transductor y el límite de los tejidos. Estas distancias se utilizan entonces para generar imágenes bidimensionales.

El transductor está compuesto principalmente por una carcasa, la cual debe ser hermética al paso del sonido, cristales de cerámica con propiedades piezoeléctricas, un electrodo activo, un electrodo tierra y una membrana plástica con una lente que se mantiene en contacto con la zona del paciente que se está explorando (Figura 7).

Figura 7. Componentes principales de un transductor



Existen diferentes tipos de transductores en función de su frecuencia y de su forma. La frecuencia puede ser clasificada en términos generales en baja, media o alta. Cuanto mayor sea la frecuencia (MHz) de la sonda, menor será la profundidad que alcancen los ultrasonidos, pero mayor será la resolución o definición de la imagen. Por lo tanto, las frecuencias altas suelen utilizarse para tejidos superficiales y las frecuencias bajas para tejidos más profundos. El rango de frecuencias en el que podemos situar a la mayoría de los transductores en neurocirugía oscila entre 7 y 13 MHz. En cuanto a su forma, los transductores empleados en neurocirugía pueden ser lineales, convexos o sectoriales:⁵⁸

- Los transductores lineales presentan cristales piezoeléctricos en línea recta que emiten haces paralelos de ultrasonidos, por lo que obtienen una imagen rectangular. Debido a que las ondas de sonido son paralelas, la resolución de la imagen teóricamente se mantiene constante independientemente de la profundidad. Sin embargo, estos transductores operan a frecuencias altas que reducen la penetración en profundidad, por lo que ofrecen una imagen amplia y de buena resolución pero tan solo del campo cercano al transductor.⁵⁹

INTRODUCCIÓN

- Los transductores sectoriales proporcionan una imagen triangular. La resolución de la imagen es alta cerca del transductor y disminuye a medida que la profundidad aumenta, pero la profundidad del tejido que nos permite observar es superior a la de los transductores lineales debido a que la frecuencia del ultrasonido es menor.⁶⁰
- Los transductores de matriz curva o convexos presentan cristales piezoeléctricos en línea curvada, siendo la superficie de contacto convexa y proporcionando un formato de imagen en forma de trapecio. Constituyen una combinación de los otros dos tipos de transductores: mientras la penetración en profundidad y el campo visual aumenta, la resolución en la zona más cercana y distante del transductor continua siendo aceptable (Figura 8).⁶¹

Figura 8. Formato de imagen proporcionado por los diferentes tipos de transductores

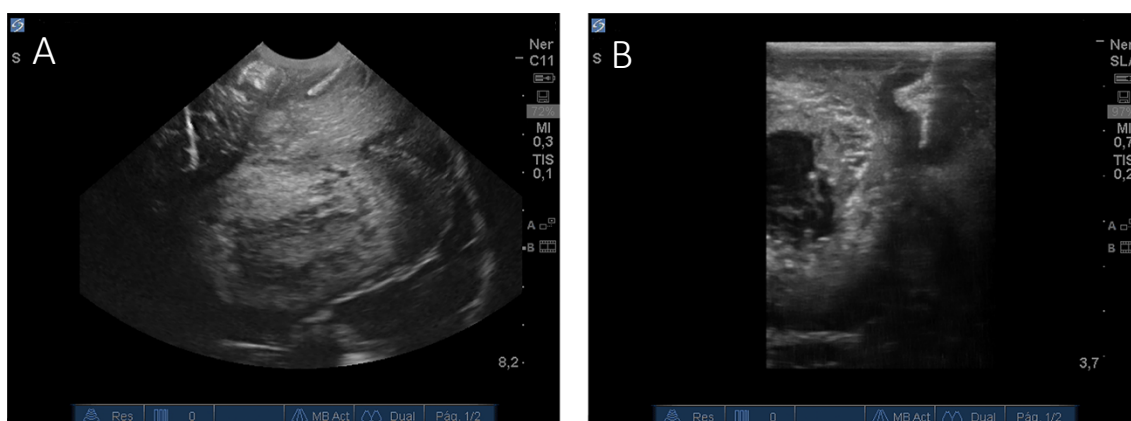


Figura 8. A: Imagen en forma de trapecio obtenida con un transductor convexo (Profundidad de la imagen 8,2 cm). **B:** Imagen en forma rectangular obtenida con un transductor lineal (Profundidad de la imagen 3,7 cm).

En general, el transductor convexo supone el estándar para las lesiones intra-axiales cerebrales. No obstante, los nuevos transductores lineales con forma de “palo de hockey” permiten introducirlos en el interior de la cavidad de resección tumoral y obtener imágenes de alta resolución de los bordes adyacentes sin verse limitados por su baja penetración en profundidad (Figura 8).⁶² Tanto en tumores gliales de alto como de bajo

grado, su precisión a la hora de detectar restos tumorales ha demostrado ser significativamente superior que la de los transductores sectoriales convencionales.^{63, 64}

Para la realización de este estudio hemos empleado un transductor convexo y un transductor lineal (Figura 9):

- El transductor convexo (Modelo C11, Sonosite®) tiene una profundidad de escáner de 13 centímetros y una frecuencia de entre 5 a 8 MHz.
- El transductor lineal con forma de “palo de hockey” (Modelo HSL25, Sonosite®) tiene una profundidad de escáner de 6 centímetros y una frecuencia de entre 6 a 13 MHz.

Figura 9. Tipos de transductores empleados en nuestro estudio

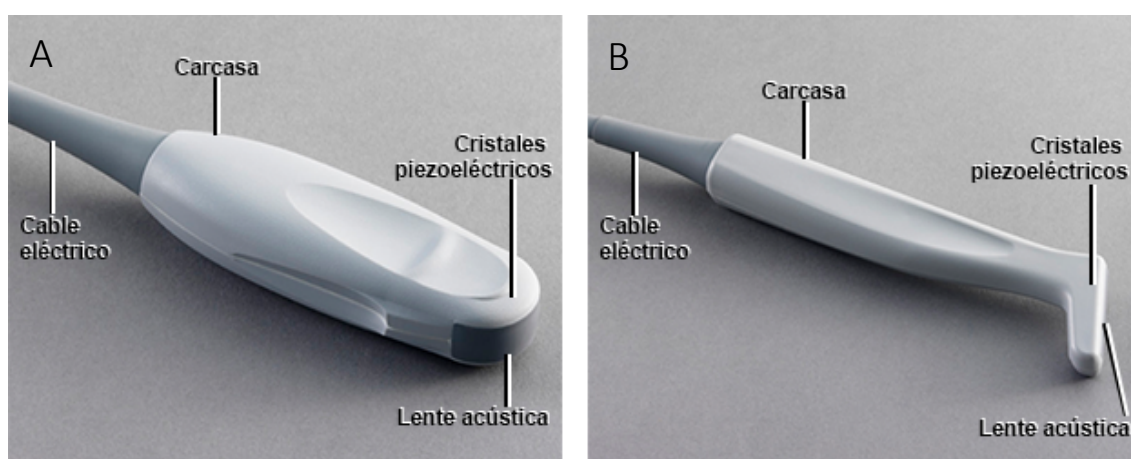


Figura 9: A: Transductor convexo. B: Transductor lineal con forma de “palo de hockey”.

1.3.4 Neuronavegación y fusión de imágenes

Convencionalmente, la navegación intraoperatoria en neurooncología proyecta la resonancia magnética craneal preoperatoria, y en ocasiones la TAC craneal, en el espacio físico actual del paciente, asegurando que esta imagen virtual se ajusta con precisión al espacio físico del paciente en el momento de la cirugía, permitiendo así al neurocirujano visualizar virtualmente más allá de la anatomía visible en el campo quirúrgico.⁶⁵

INTRODUCCIÓN

Sin embargo, los cambios que suceden en el parénquima cerebral durante el transcurso de la cirugía, fenómeno conocido como desplazamiento cerebral, no se ven reflejados dinámicamente en estas imágenes adquiridas preoperatoriamente.⁶⁶ Por lo tanto, para conseguir una precisión continua durante el procedimiento quirúrgico, es necesario actualizar las imágenes intraoperatoriamente. Combinar el sistema de neuronavegación con la ecografía intraoperatoria nos permite guiarnos por una imagen fiable a tiempo real.⁶⁷

La ecografía neuronavegada básicamente “rastrea” las imágenes ecográficas. Uno de sus aspectos clave será la calibración del transductor, lo cual permite convertir los ultrasonidos en una imagen navegable. Una vez la prueba está calibrada y “rastreada”, la imagen del ultrasonido puede ser proyectada en el espacio anatómico actual del paciente.⁶⁸ Se pueden emplear diferentes estrategias de calibración para integrar la imagen ecográfica en el sistema de neuronavegación.⁶⁹ En nuestro estudio, hemos utilizado un localizador óptico acoplado al transductor ecográfico (Figura 10). Además, realizar un corregistro con las imágenes preoperatorias (usando un marco de referencia común) nos permite correlacionar la ecografía con la resonancia magnética, proporcionando una imagen fusionada que facilita la orientación quirúrgica.⁷⁰ La imagen planar de la ecografía se puede mostrar en la pantalla del navegador simultáneamente con la imagen de la resonancia magnética (ya sea lado a lado o superpuestas), mejorando la resolución de la imagen y facilitando la interpretación de los posibles artefactos.^{65, 71}

Figura 10. Sistema de neuronavegación

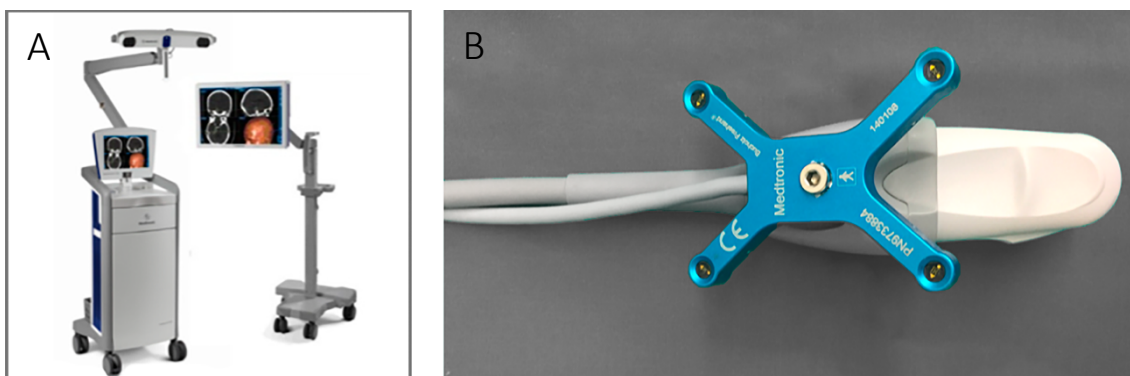


Figura 10. A: Cámara de infrarrojos y pantallas del sistema de neuronavegación óptica empleado en nuestro estudio. El sistema consta de dos pantallas táctiles de alta resolución, una en la misma torre de la cámara desde la cual se puede acceder a las imágenes preoperatorias del paciente y otra pantalla, que es la que normalmente se usa una vez iniciada la intervención quirúrgica, en un carro independiente. Ambas pantallas proyectan la misma imagen. **B:** Localizador óptico (azul) acoplado al transductor ecográfico para calibrar y navegar el ecógrafo intraoperatoriamente.

1.4 VENTAJAS DE LA ECOGRAFÍA INTRAOPERATORIA NEURONAVEGADA

- Proporciona imágenes en tiempo real y feedback inmediato. Para algunos autores la ecografía intraoperatoria es la única modalidad de imagen intraoperatoria en tiempo real en neurooncología, ya que la cirugía no necesita ser interrumpida para la realización de la técnica y no solo se enfoca en un subtipo de tumor.⁷² Asimismo, con la modalidad de imagen doppler es posible obtener información en tiempo real de los vasos sanguíneos, determinando la patencia de su flujo y su localización con respecto al tumor.⁷³

- Buena calidad de imagen en la mayoría de las lesiones intracraneales. En algunos casos la ecografía puede mostrar lesiones que no son identificables con la TAC intraoperatoria.⁵³ Además, existen series de casos publicadas en la literatura en las que la ecografía ha sido capaz de visualizar y delimitar los bordes de las lesiones difusas, como los gliomas de bajo grado, mejor que la resonancia magnética intraoperatoria.⁴⁸⁻⁵⁰ Algunos autores defienden que es igual de fiable que la resonancia magnética a la hora de delimitar gliomas y metástasis intraoperatoriamente (Figura 11).⁷⁴

Figura 11: Comparación de la visibilidad tumoral entre ecografía y resonancia magnética

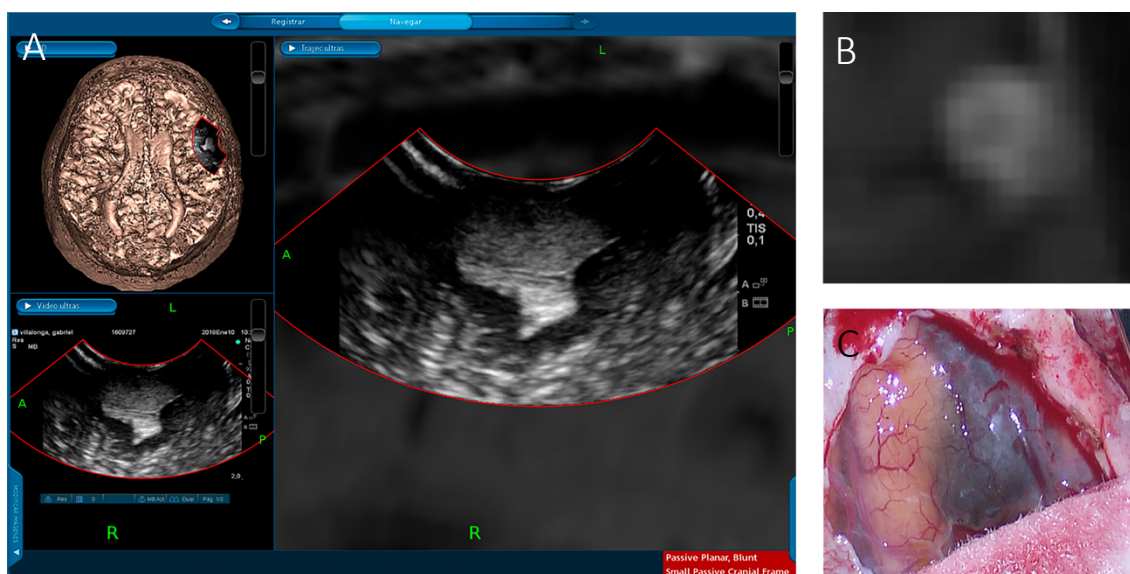


Figura 11. A: Captura de pantalla de la imagen ecográfica fusionada con el neuronavegador, en la que se pueden observar claramente los límites de la lesión. **B:** Resonancia magnética, secuencia T1 con contraste. Empleando la misma magnificación que con el ecógrafo, la resolución de la imagen es inferior, resultando complicado diferenciar la lesión del parénquima cerebral adyacente. **C:** Aspecto intraoperatorio de la misma lesión, tratándose en este caso una metástasis de melanoma.

- Aumenta el porcentaje de resección tumoral y mejora los resultados quirúrgicos y el pronóstico de los pacientes²⁷. Además de aumentar el porcentaje de pacientes con resección tumoral macroscópicamente completa, permite descartar complicaciones intraoperatorias, tales como hematomas intraparenquimatosos o hemorragias intracraneales.^{27, 50, 75}

- Capacidad para detectar el desplazamiento de las estructuras intracraneales durante el transcurso de la cirugía y de detectar y corregir el desplazamiento que puede ocasionarse con respecto a las imágenes preoperatorias mostradas en el sistema de neuronavegación (Figura 12). La posibilidad de fusionar en el neuronavegador la ecografía intraoperatoria con la resonancia magnética preoperatoria nos ayuda además a interpretar las imágenes y a orientarnos.^{53, 67}

Figura 12. Desplazamiento de las estructuras intracraneales durante la cirugía

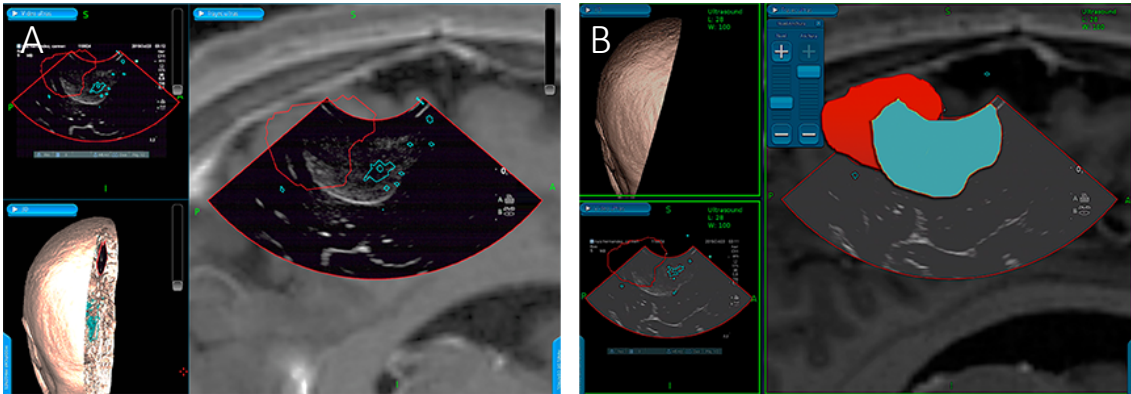
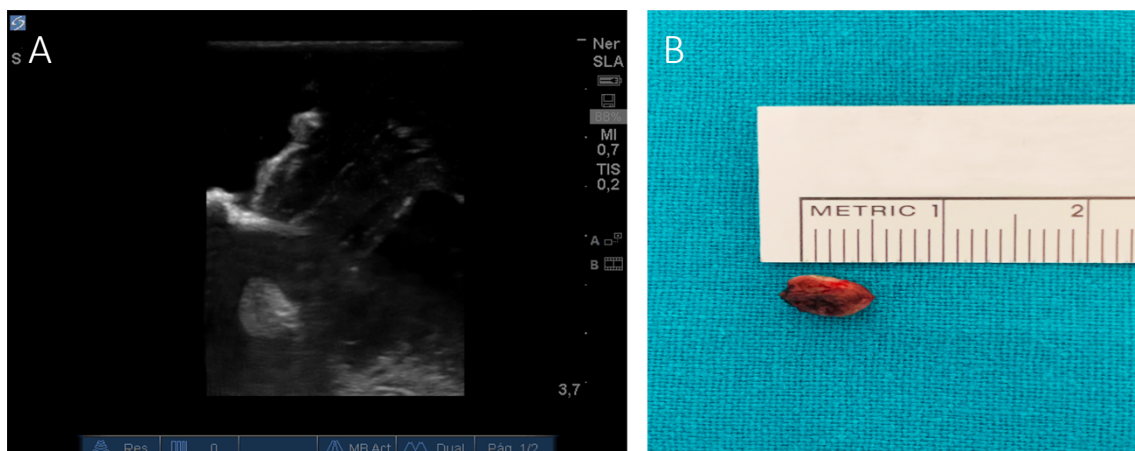


Figura 12. A: La ecografía intraoperatoria permite detectar el desplazamiento de las estructuras anatómicas intracraneales y de la lesión que pueda ocurrir durante el transcurso de la cirugía, ya sea por una pérdida de volumen o por un error en la calibración del neuronavegador. **B:** La localización de la lesión mostrada por el neuronavegador se encuentra representada en rojo, la verdadera localización de la lesión corregida en tiempo real con el ecógrafo se representa en azul.

- No emite radiación.
- Capacidad para localizar lesiones subyacentes al parénquima cerebral de aspecto normal y planificar la trayectoria quirúrgica más adecuada (Figura 13).^{53, 76}

Figura 13. Detección de lesiones subyacentes a parénquima cerebral sano.



INTRODUCCIÓN

Figura 13: A: Pantalla del ecógrafo. Véase como el ecógrafo es capaz de detectar la lesión que se encuentra por debajo del parénquima cerebral sano inclusive cuando el tamaño de la lesión es muy reducido, diferenciándola fácilmente del parénquima adyacente y permitiéndonos guiar la disección intraparenquimatosa en tiempo real. **B:** Imagen de la lesión tras su resección en una única pieza (6 mm).

- Tiempo de montaje, preparación y adquisición de imágenes mínimo. Además la adquisición de imágenes es fácilmente repetible tantas veces como sea necesario durante el transcurso de la cirugía y la disponibilidad intraoperatoria es rápida.⁵³

- Portátil. El ecógrafo es una modalidad de imagen universal, fácilmente transportable, que no precisa un quirófano especial que sea compatible con la resonancia magnética, ni requiere realizar cambios en la estructura del quirófano ni equipo quirúrgico adicional (Figura 14).⁷⁷

Figura 14. Ecógrafo utilizado en nuestro estudio

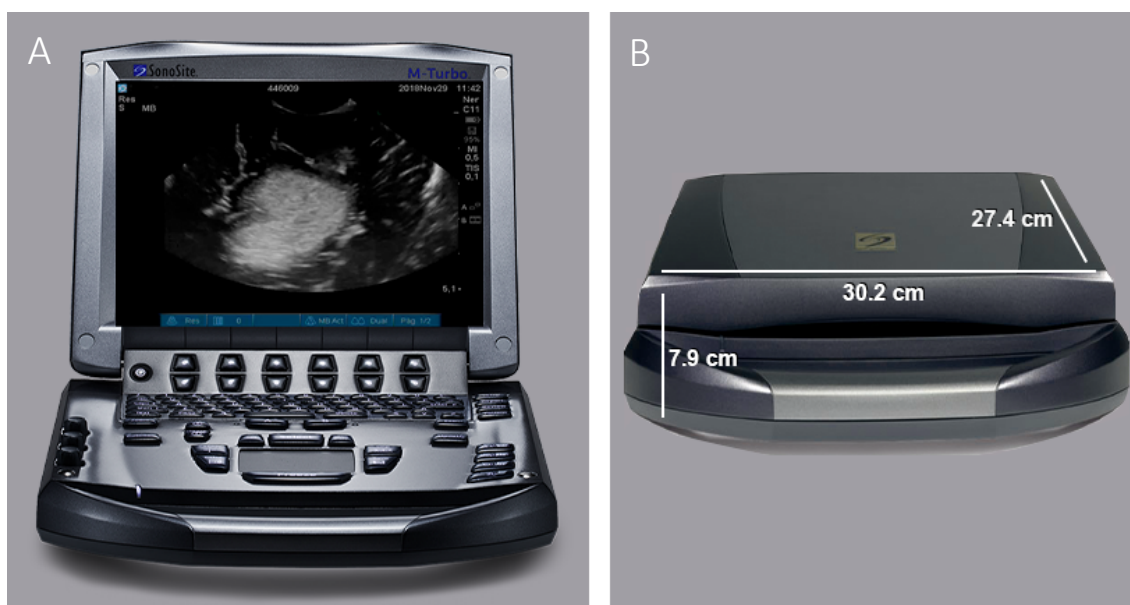


Figura 14. A: El ecógrafo que hemos empleado es el modelo M-Turbo (SonoSite® Inc, WA 98201, USA). El sistema pesa 3,4 kg (con la batería) y dispone de conexión inalámbrica. **B:** Dimensiones del ecógrafo.

- Coste relativamente bajo del equipo y de su mantenimiento. El coste-efectividad de la ecografía es superior al resto de las técnicas de imagen,⁷⁸ y su coste total así como su coste incremental por año de vida ajustado por calidad es significativamente inferior al resto de técnicas de imagen intraoperatorias.⁹

1.5 DESVENTAJAS DE LA ECOGRAFÍA INTRAOPERATORIA NEURONAVEGADA

- Operador dependiente. La adquisición de imágenes ecográficas y su interpretación puede suponer un reto para cirujanos que carecen de experiencia con este tipo de tecnología y requiere de una curva de aprendizaje. El sistema de neuronavegación puede ayudar a resolver este problema rastreando el plano de adquisición del ultrasonido y fusionando las imágenes obtenidas con el ecógrafo con la resonancia magnética cerebral preoperatoria.⁷⁹ La interpretación de las imágenes depende además del cirujano que maneje el ecógrafo por lo que puede existir variabilidad interobservador.³¹

- La penetración en profundidad de los ecos se puede ver limitada dependiendo de la frecuencia del transductor. Además la resolución, especialmente lateral, se ve reducida en estructuras anatómicas y lesiones profundas.⁸⁰

- Escasa penetración ósea en adultos, por lo que la imagen proporcionada exclusivamente por el ecógrafo no sirve para planificar la incisión quirúrgica o la craneotomía.^{31, 53} Sin embargo, en nuestro estudio hemos empleado ecografía neuronavegada, por lo que la planificación inicial se puede realizar de manera convencional con el neuronavegador.

- Menor resolución espacial de imagen en comparación con la resonancia magnética. La valoración de la imagen con la ecografía es sobre todo complicada a la hora

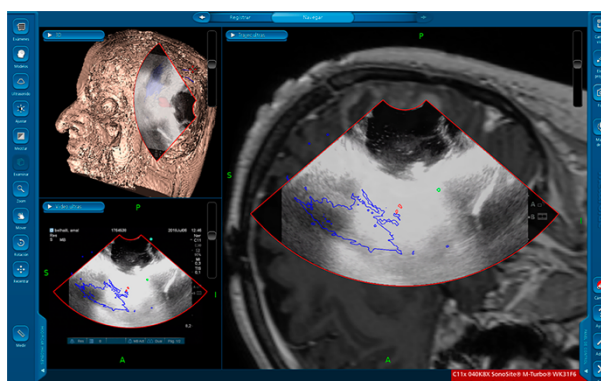
INTRODUCCIÓN

de delimitar de la transición edema – tumor glial.^{25, 81} Además, el parénquima adyacente a la lesión tiende a volverse más edematoso a medida que la resección quirúrgica avanza debido a la manipulación intraoperatoria. Diferentes técnicas se están empezando a utilizar para mejorar la interpretación del edema, como por ejemplo la utilización de contraste ecográfico.^{75, 82} Además, la naturaleza infiltrativa de los gliomas hace complicado en ocasiones delimitarlos.⁸³

- Dificultad para interpretar las imágenes cuando existe una cirugía previa o el paciente ha sido sometido a radioterapia.⁸⁴ En segundas cirugías y sobre todo si el paciente ha recibido radioterapia existe una alteración de la señal de toda la zona (hiperecogénica) que hace que sea un reto la interpretación de la imagen.⁸⁵ Este inconveniente no es exclusivo de la ecografía, puesto que la calidad de la imagen también disminuye tras cirugía o radioterapia con otras técnicas como la resonancia magnética.⁸⁶

- Artefactos. Se considera artefacto cualquier parte de la imagen ecográfica que no representa con precisión la anatomía de la estructura que se está visualizando.⁸⁷ Los artefactos pueden suceder por varias razones, siendo los más frecuentes los artefactos de atenuación. La imagen ecográfica se puede ver alterada también por la presencia de aire, sangre e instrumentos metálicos (Figura 15).^{53, 88}

Figura 15. Artefacto ocasionado por la presencia de sangre en el campo quirúrgico



La presencia de aire entre el transductor y la región anatómica a estudio crea un artefacto conocido como sobre acústica y puede evitarse aplicando un gel conductor sobre la lente del transductor.^{89, 90}

La existencia de sangre en la cavidad de resección puede producir una señal hiperecogénica, por lo que previamente a la realización de las imágenes es necesario conseguir una hemostasia meticulosa.^{91, 92}

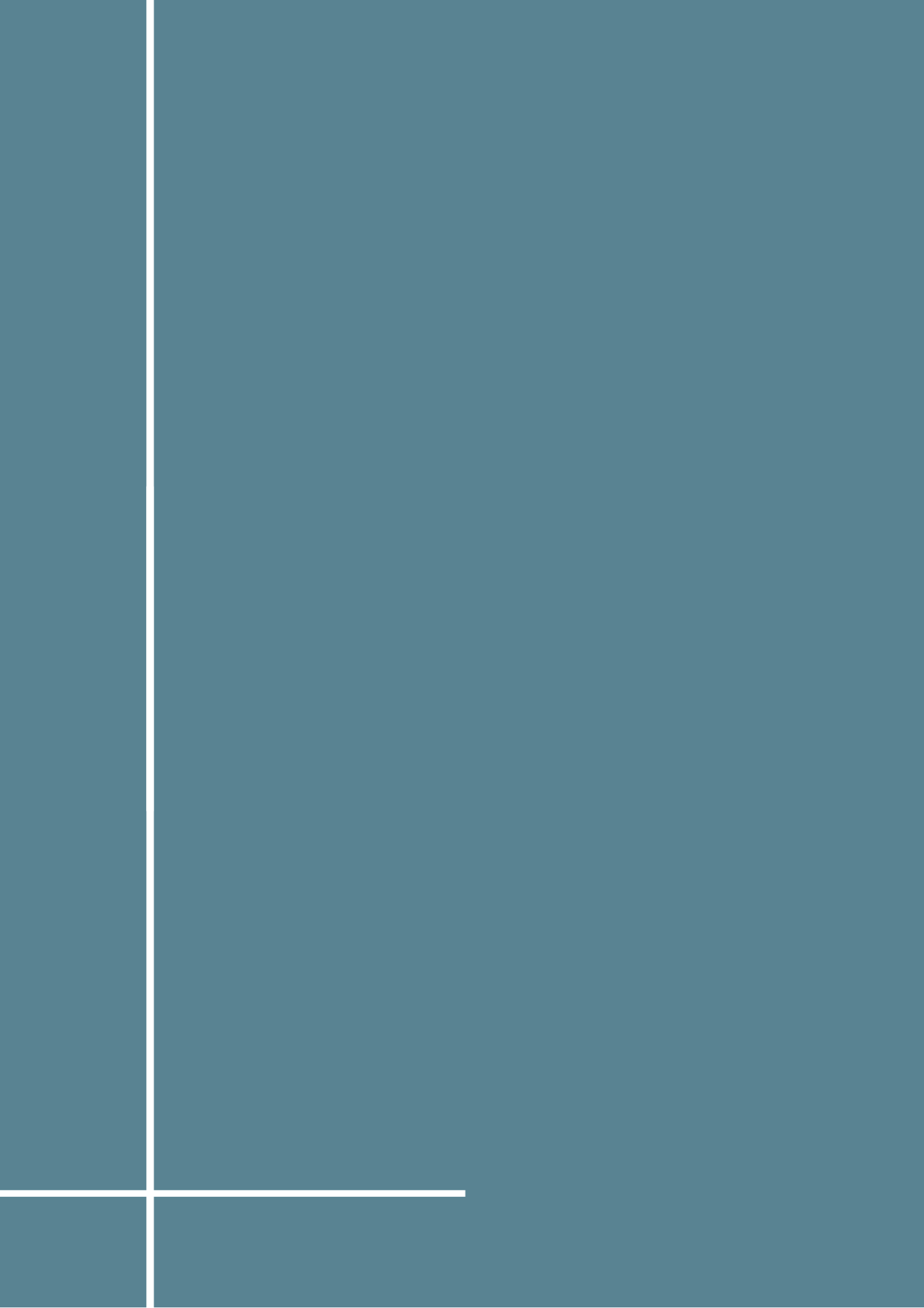
La sangre coagulada o los materiales hemostáticos en los bordes de la cavidad de resección pueden producir un artefacto brillante. Para evitar dicho artefacto todos los cuerpos extraños, tales como cotonoides o agentes hemostáticos, deben de ser retirados de la cavidad de resección antes de obtener las imágenes ecográficas.⁹³

El artefacto de atenuación se puede producir cuando llenamos la cavidad de resección con suero fisiológico debido a que el coeficiente de atenuación del suero fisiológico es menor que el del tejido neural, produciendo un artefacto brillante en la interfase cerebro/suero fisiológico, y dificultando potencialmente la identificación de restos tumorales.³¹ Fluidos alternativos con propiedades acústicas similares a las del parénquima cerebral están actualmente en proceso de investigación para mejorar la calidad de la imagen ecográfica durante la resección tumoral.^{94, 95} Otra opción para disminuir el artefacto de atenuación es disminuir la distancia entre el transductor y el área a estudio. Los transductores lineales tipo “palo de hockey” se pueden emplear para obtener imágenes inclusive en cavidades de resección pequeñas y no precisan de suero, por lo que no se ven afectados por el artefacto de atenuación.⁵⁹

INTRODUCCIÓN

Debido a que, como hemos mencionado, la ecografía depende de la interpretación directa del operador, y a que los resultados de los meta-análisis disponibles se encuentran sesgados por la baja calidad de los transductores ecográficos empleados, la efectividad de la ecografía intraoperatoria continúa siendo un tema controvertido.²²

En este marco actual, en el que existe un interés creciente por la adquisición de imágenes intraoperatorias en neurocirugía para intentar mejorar las resecciones tumorales y el pronóstico de los pacientes, y con una falta de evidencia sobre la efectividad de las diferentes técnicas de imagen disponibles, hemos decidido llevar a cabo el presente estudio. Una vez revisados los antecedentes y conceptos básicos de la ecografía intraoperatoria, el objetivo de este estudio es valorar la efectividad de la ecografía intraoperatoria neuronavegada en neurooncología, en cuanto a la visualización de las lesiones intra-axiales y la detección de restos tumorales, comparando los resultados con la resonancia magnética. También se valora la seguridad de la técnica, el tiempo de uso que requiere, y las variables más importantes que puedan afectar a los resultados.



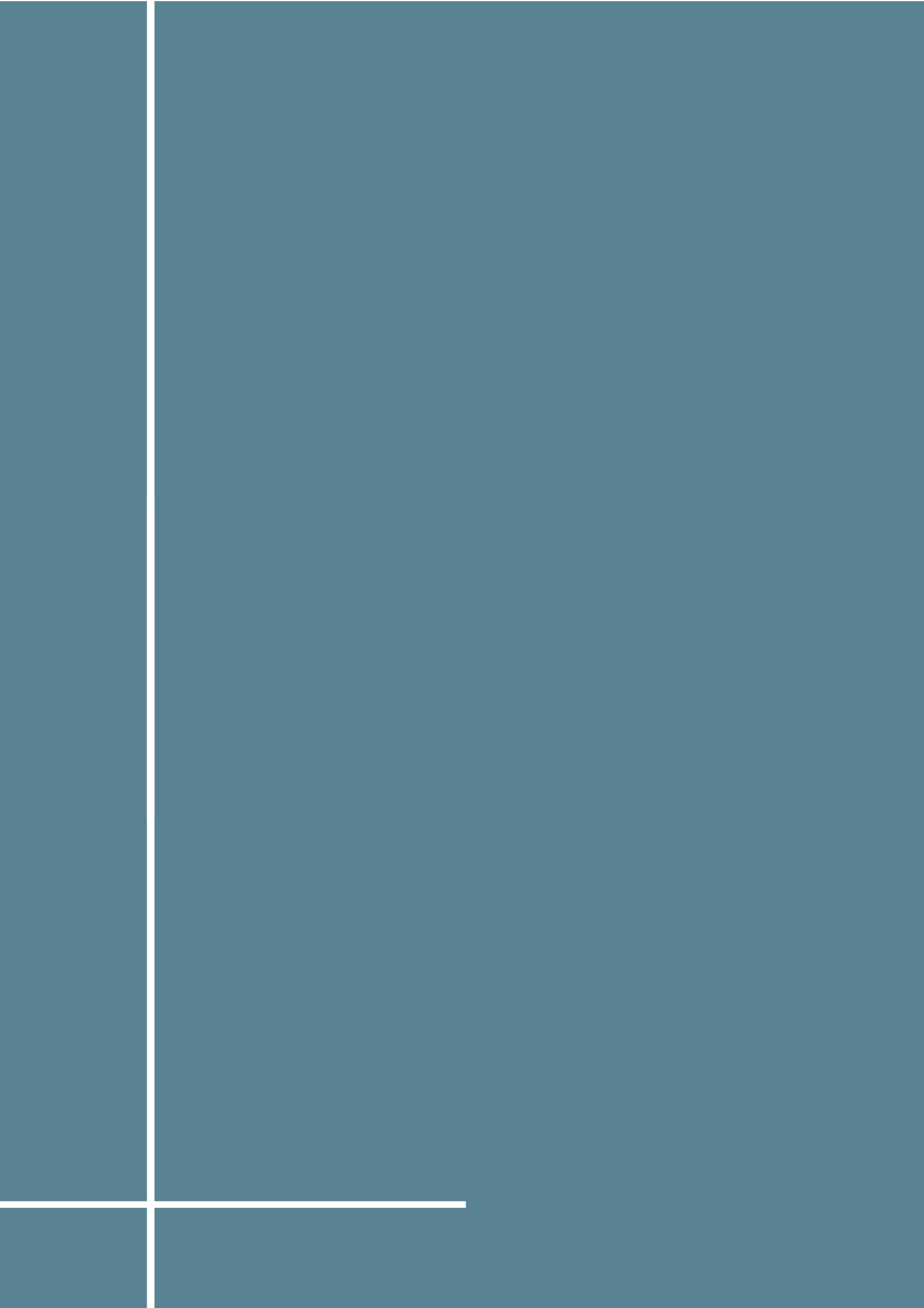


2.HIPÓTESIS DE TRABAJO



Hipótesis principal: *“La ecografía intraoperatoria neuronavegada es una técnica efectiva para visualizar tumoraciones cerebrales intra-axiales y que permite valorar con un alto grado de sensibilidad y especificidad la resección quirúrgica de las mismas y la presencia de restos tumorales.”*

Hipótesis secundaria: *“La ecografía neuronavegada intraoperatoria es una técnica segura que no incrementa el tiempo quirúrgico de manera significativa.”*



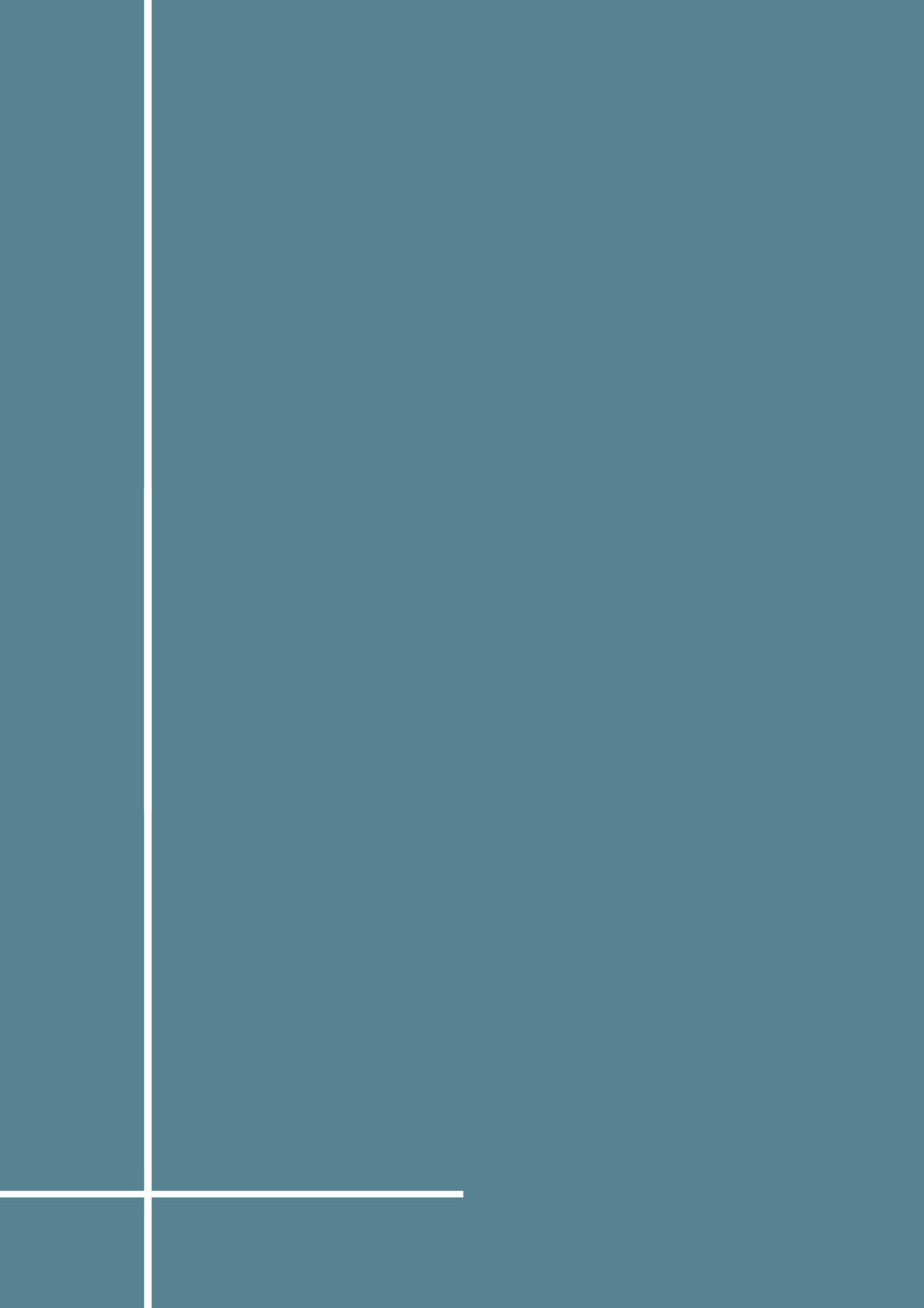


3. OBJETIVOS



OBJETIVOS

1. Implementar y protocolizar el uso de la ecografía intraoperatoria neuronavegada en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
2. Determinar el grado de visibilidad tumoral proporcionado por la ecografía intraoperatoria neuronavegada.
3. Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la ecografía intraoperatoria para visualizar tumores de manera óptima.
4. Determinar la capacidad de la ecografía intraoperatoria para calcular los volúmenes de los tumores y de los restos tumorales comparándola con la resonancia magnética.
5. Valorar el porcentaje y grado de resección tumoral objetivado con la ecografía intraoperatoria.
6. Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la técnica comparándolo con la resonancia magnética postoperatoria en la valoración de restos tumorales.
7. Valorar si el uso de otras técnicas intraoperatorias empleadas concomitantemente con la ecografía, en concreto el uso de 5-ALA, ha tenido algún efecto en los resultados obtenidos con la ecografía.
8. Calcular el tiempo empleado en la utilización de la ecografía intraoperatoria (montaje del sistema, adquisición de imágenes intraoperatorias).
9. Estudiar las complicaciones relacionadas con el empleo de la ecografía intraoperatoria y la seguridad que ofrece.





4. MATERIAL Y MÉTODOS



4.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo de tumoraciones cerebrales intra-axiales que se intervinieron quirúrgicamente empleando la ecografía intraoperatoria neuronavegada.

Para evitar sesgos entre diferentes cirujanos hemos empleado tan solo los diámetros de las lesiones calculados con el ecógrafo por el mismo cirujano y director de tesis doctoral, Cristian de Quintana Schmidt. Así mismo, los diámetros y volúmenes tumorales calculados a partir de las resonancias magnéticas han sido calculados por un único cirujano (Laura Salgado López).

Al emplear un cirujano distinto para cada tipo de medición hemos podido introducir también un método de ciego, eliminando el factor de subjetividad a la hora de interpretar los resultados: los diámetros calculados con el ecógrafo no han sido conocidos por la persona que calculó los diámetros y volúmenes a partir de las resonancias magnéticas hasta después de haber finalizado los cálculos.

4.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

Criterios de inclusión: Pacientes que presenten tumoraciones intra-axiales (metástasis cerebrales o tumoraciones cerebrales primarias) que sean tributarios a tratamiento quirúrgico. Edad del paciente comprendida entre 18 y 80 años. Pacientes a los que se les haya realizado una resonancia magnética cerebral con secuencia de neuronavegación preoperatoria y postoperatoria inmediata (dentro de las primeras 24-72 horas).

Criterios de exclusión: Tumoraciones cerebrales extra-axiales. Edad del paciente menor a 18 años o mayor a 80 años. Pacientes a los que no se le haya realizado una resonancia magnética cerebral con secuencia de neuronavegación preoperatoria y/o postoperatoria.

Pacientes que rechacen la cirugía o bien presenten contraindicaciones anestésicas.

También hemos excluido aquellos casos en los que se empleó la ecografía intraoperatoria pero las imágenes ecográficas no se pudieron fusionar con las imágenes de la resonancia magnética preoperatoria por fallo del software del navegador.

4.3 RECOGIDA DE DATOS

Los datos se han obtenido a partir de la historia clínica, la valoración intraoperatoria y las pruebas de imagen pre, intra y post-operatorias. A todos los pacientes se les realizó como mínimo una resonancia magnética cerebral preoperatoria conforme el protocolo de tumores (T1, T2, flair, neuronavegador, espectroscopia y estudio de difusión para realizar la tractografía) (Figuras 16 y 17) y una resonancia magnética postoperatoria cerebral con secuencia de neuronavegador (220 cortes a 1 milímetro). Se realizó un seguimiento ambulatorio de todos los pacientes al mes post-operatorio en primera instancia y cada tres meses posteriormente.

Figura 16: Tractografía preoperatoria y fusión con el sistema de neuronavegación

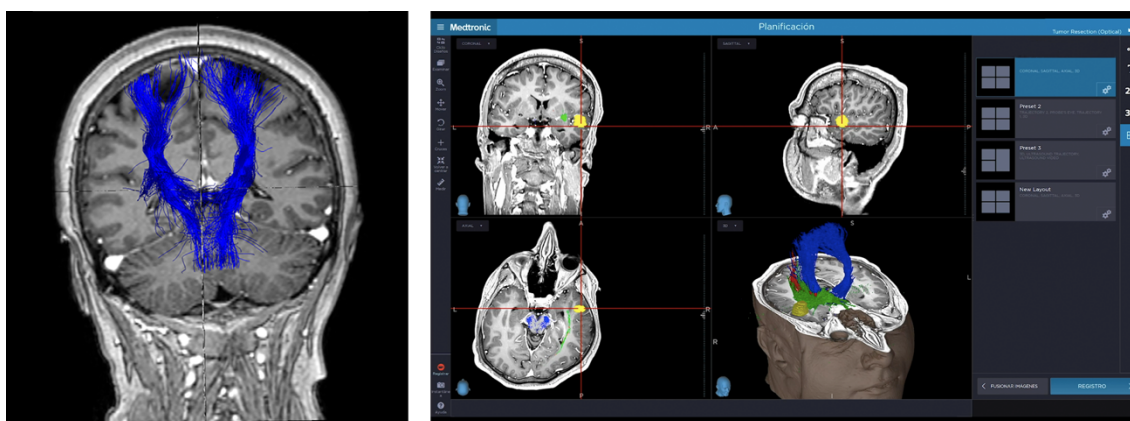


Figura 16. A: A través de la estación de planificación StealthView de Medtronic® se realizó una reconstrucción de los tractos nerviosos que se encuentran cerca de la lesión o vía de abordaje, con los valores de referencia registrados en la literatura.⁹⁶ En esta imagen está representada la vía piramidal (azul). **B:** Pantalla del neuronavegador, S7 Medtronic®. La tractografía se fusionó posteriormente con

Figura 16 (continuación). la secuencia de neuronavegación para poder disponer de la información intraoperatoriamente. Azul: vía piramidal, verde: fascículo fronto-occipital inferior, rojo: fascículo arcuato, amarillo: tumor.

Figura 17: Ecografía 3D intraoperatoria y fusión con la resonancia magnética

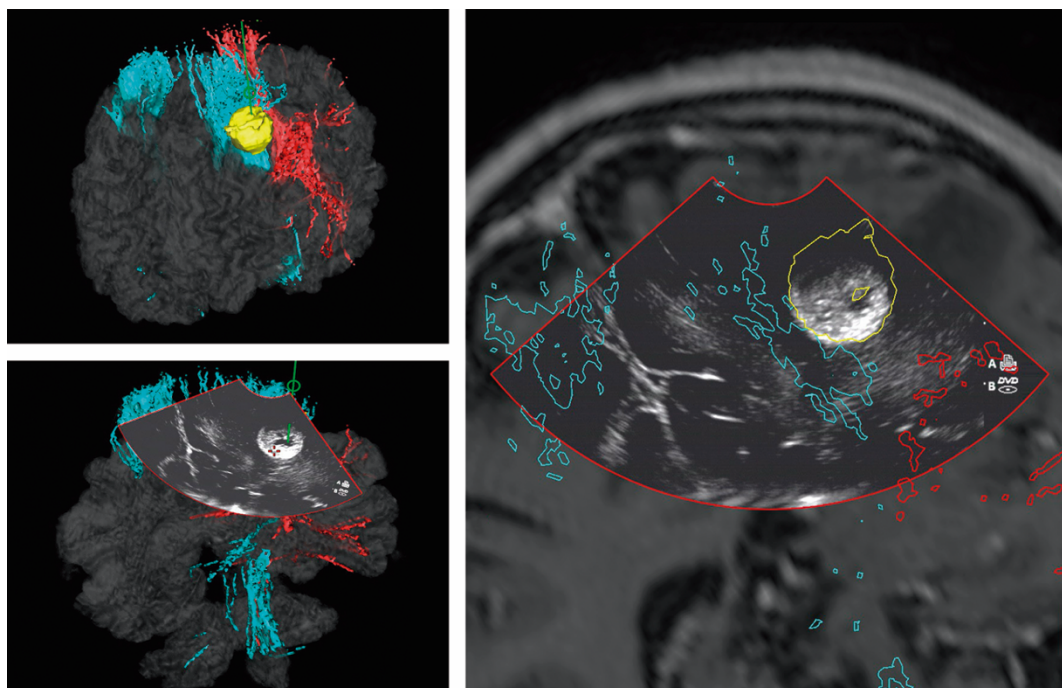


Figura 17: Ejemplo de ecografía 3D intraoperatoria fusionada con la resonancia magnética preoperatoria con segmentación de la lesión (amarillo) y visualización del tracto cortico-espinal (azul) y fascículo arcuato (rojo).

4.4 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS A ESTUDIO

1. Edad representada en años.
2. Sexo del paciente (hombre / mujer).
3. Factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia).
4. Otros antecedentes patológicos relevantes.
5. Medicación habitual relevante.

6. Calidad de vida del paciente estratificada en la Escala Karnofsky (Tabla 2).

Tabla 2: Escala de Karnofsky

Puntuación	Descripción
100	Actividad normal. Sin signos ni evidencia de enfermedad.
90	Actividad normal. Signos y síntomas leves de enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos o síntomas de enfermedad.
70	Cuida de sí mismo pero es incapaz de llevar a cabo una vida o trabajo normal.
60	Requiere asistencia ocasional. Se hace cargo de la mayoría de sus necesidades.
50	Requiere considerable asistencia y frecuentes cuidados médicos.
40	Incapacitado. Requiere cuidados especiales y asistencia.
30	Severamente incapacitado. Indicación de hospitalización aunque no hay indicios de muerte inminente.
20	Muy enfermo. Precisa hospitalización. Requiere tratamiento de soporte activo.
10	Moribundo
0	Éxito

7. Clínica del paciente en el momento del diagnóstico.

8. Cronología de la lesión (de novo, recidiva tumoral, crecimiento de restos tumorales).

9. Localización del tumor (Frontal, parietal, temporal, occipital, insular, cerebelo).

10. Lateralidad del tumor (derecho / izquierdo).

11. Afectación de área elocuente (lenguaje, motora, motora suplementaria, sensitiva, visual).

12. Estudio volumétrico del tumor en la resonancia magnética cerebral preoperatoria, expresado en cm^3 . Empleando el programa Osirix® se han delineado manualmente los bordes de lesión en la secuencia de neuronavegación de la resonancia magnética preoperatoria (220 cortes a 1 milímetro), obteniendo un objeto 3D con el cálculo preciso del volumen tumoral (Figura 18).

Figura 18: Cálculo volumétrico de las lesiones tumorales y creación del objeto 3D como representación tumoral

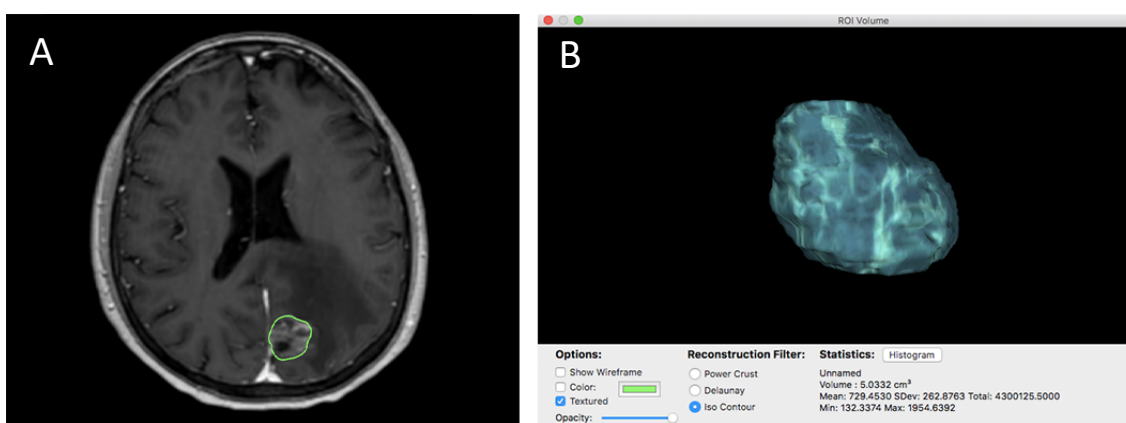


Figura 17. A: Resonancia magnética, secuencia neuronavegación. Se delinean los bordes tumorales en cada corte de la secuencia manualmente (línea de puntos verde). **B:** Una vez delineada toda la lesión, se crea un objeto 3D que calcula el volumen tumoral en cm^3 con una precisión de 4 decimales.

13. Cálculo volumétrico del tumor en la resonancia magnética cerebral preoperatoria empleando la fórmula para calcular el volumen de un elipsoide, expresado en cm^3 . Empleando el programa Osirix® se han medido los diámetros máximos de la lesión en cada plano en la secuencia de neuronavegación de la resonancia magnética preoperatoria (antero-posterior, latero-medial, supero-inferior) y con la fórmula matemática del volumen de un elipsoide ($\frac{4}{3} \times \pi \times r^1 \times r^2 \times r^3$) se ha calculado el volumen tumoral de cada lesión a estudio (Figura 19).

MATERIAL Y MÉTODOS

Figura 19: Cálculo volumétrico de las lesiones tumorales empleando la fórmula de un elipsoide

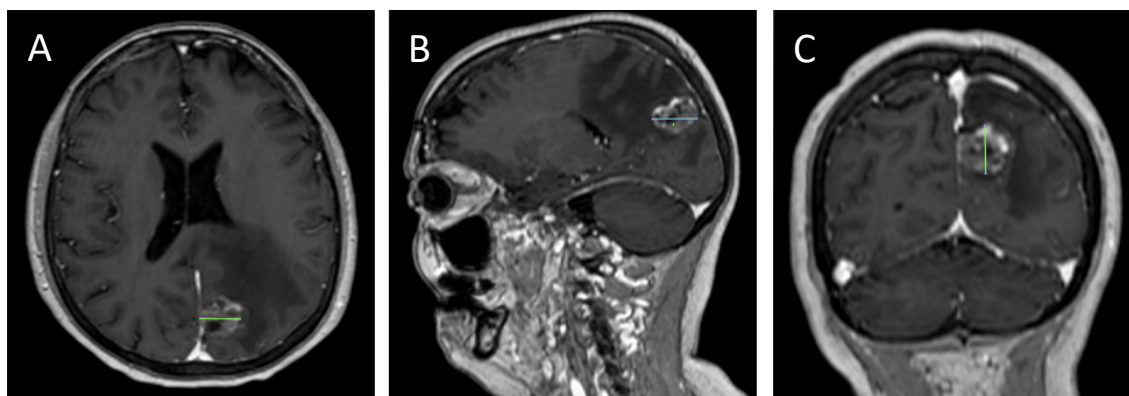


Figura 19. Resonancia magnética, secuencia neuronavegación. **A:** Corte axial, se traza una línea en el máximo diámetro latero-medial de la lesión, calculando su longitud. **B:** Corte sagital, se traza una línea en el máximo diámetro antero-posterior de la lesión, calculando su longitud. **C:** Corte coronal, se traza una línea en el máximo diámetro supero-inferior de la lesión, calculando su longitud. Es importante que los diferentes diámetros máximos sean seleccionados trazando líneas perpendiculares que formen un ángulo recto entre sí para poder obtener una medición más precisa de los volúmenes tumorales.

14. Grado de visibilidad del tumor con la resonancia magnética preoperatoria, siguiendo la escala de visibilidad intraoperatoria descrita en la literatura⁹⁷ (Tabla 3).

Tabla 3. Grado de visibilidad del tumor

Grado	Visibilidad	Bordes	Descripción
0	Ninguna	Ninguna	Lesión no visible
1	Mala	Mala	Dificultad en la visualización del tumor y bordes
2	Buena	Mala	Buena visibilidad del tumor aunque los bordes no son claros
3	Buena	Buena	Buena visibilidad del tumor y sus bordes

15. Tipo de lesión tumoral: se han seguido los criterios de clasificación establecida por la Organización Mundial de la Salud en 2016 y se han recogido los resultados de los diferentes análisis de biología molecular e inmunohistoquímicos.⁹⁸

4.5 VARIABLES QUIRÚRGICAS A ESTUDIO

1. Tiempo empleado en la utilización de la ecografía expresado en segundos (montaje del sistema, adquisición de imágenes intraoperatorias) (Figura 20).

Figura 20. Implementación de la ecografía neuronavegada en quirófano



Figura 20 (continuación). Implementación de la ecografía neuronavegada en quirófano

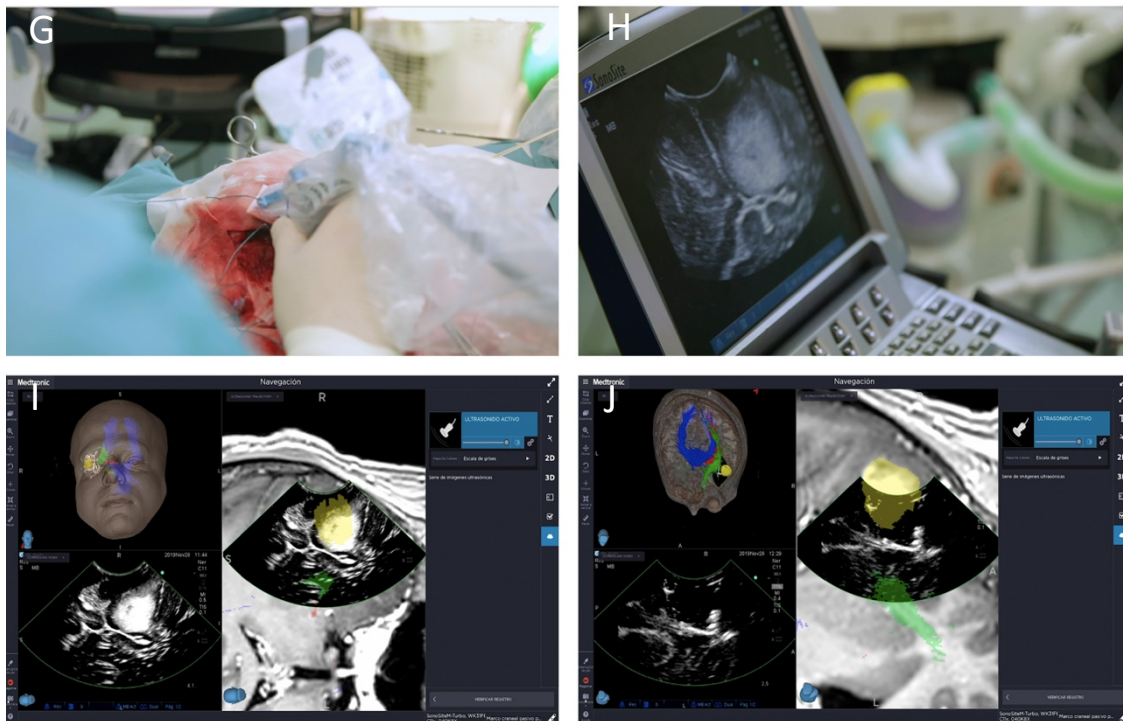


Figura 20. A: Pantalla del neuronavegador. El neuronavegador ha sido pre configurado de forma que los instrumentos que necesitamos para sincronizarlo con la ecografía aparecen en la pantalla para su verificación preoperatoria. **B:** Cámara de infrarrojos o detector. El sistema de neuronavegación que hemos empleado es un sistema óptico (S7 Medtronic®). **C:** Marco de referencia o verificador y transductor equipado con un localizador óptico. Las esferas del marco de referencia reflejan las ondas infrarrojas emitidas por los diodos emisores de luz (LEDs) que se encuentran localizados en el detector óptico. Este último es capaz de localizar dicho dispositivo mediante la detección de la luz reflejada por el mismo. El sistema óptico requiere de una línea ininterrumpida de visión entre la cámara y el verificador, necesitando como mínimo visualizar tres haces infrarrojos para conseguir una localización exitosa. Insertando el transductor en el marco de referencia, el localizador óptico del transductor es verificado y calibrado para poder navegarlo posteriormente. **D:** El ecógrafo se termina de preparar cuando el neurocirujano está estéril con la ayuda de una enfermera circulante. Se aplica un gel conductor transparente a base de agua sobre la lente del transductor para prevenir la formación de bolsas de aire que pueden bloquear las ondas de ultrasonido. El gel que empleamos es estéril y está envasado en unidades de un solo uso. **E:** El transductor se cubre con una funda de plástico estéril. Alrededor de la parte distal del transductor se coloca una cinta adhesiva blanca que ayuda a fijar el plástico al transductor y a reducir los pliegues de la funda y las bolsas de aire. **F:** La parte proximal del transductor y el cable eléctrico se cubren con una segunda funda de plástico estéril que se adhiere a la primera funda gracias a una cinta adhesiva. Usamos una goma elástica estéril alrededor del localizador óptico para reducir los pliegues de la funda y evitar errores de lectura del sistema óptico. El transductor que se muestra en la imagen en este caso es un transductor de tipo convexo. El tipo de transductor empleado en cada cirugía se eligió dependiendo del tamaño y de la profundidad de la lesión, habiendo seleccionado las mejores imágenes como referencia. Como norma general, para lesiones superficiales,

Figura 20 (continuación). localizadas a menos de dos centímetros de distancia del córtex, y con un diámetro máximo de 3 centímetros, el transductor lineal puede ser utilizado desde el comienzo de la cirugía. Para lesiones más profundas o más grandes normalmente el transductor empleado al inicio es un transductor convexo, el cual al tener una frecuencia ultrasónica inferior nos permite evaluar la totalidad de la cavidad craneal y nos ayuda a orientarnos anatómicamente. El transductor lineal se prefiere a la hora de comprobar los bordes de la cavidad de resección y detectar la presencia de restos tumorales dado que presenta menos ruido y una mayor precisión. **G:** Tras la realización de la craneotomía se vierte abundante suero fisiológico y se emplea el ecógrafo deslizándolo sobre la dura madre para obtener una primera imagen de la lesión. Como con cualquier otro tipo de localizador, debemos orientarlo hacia la cámara de infrarrojos en todo momento para poder obtener una lectura y evitar que ningún objeto se interponga entre la cámara y el instrumento localizador. La primera imagen ecográfica se tiene que obtener siempre antes de abrir la duramadre. Posteriormente podremos realizar tantas imágenes durante el transcurso de la cirugía como necesitemos. Como mínimo, al final de la resección se debe de obtener otra imagen para descartar que existan restos tumorales. **H:** Pantalla del ecógrafo. Antes de visualizar las imágenes del ecógrafo en el neuronavegador nos fijamos en la pantalla del ecógrafo para modificar los diferentes ajustes de la imagen (profundidad, ganancia, tamaño...) hasta que la visualización de la lesión sea óptima. Una vez delimitados los bordes de la lesión, se procede a medir sus diferentes diámetros para el posterior cálculo volumétrico. **I:** Pantalla del neuronavegador: Fusión de la imagen obtenida con el ecógrafo a tiempo real con la resonancia magnética cerebral preoperatoria. La imagen de resonancia seleccionada es la secuencia para neuronavegador fusionada previa cirugía con la tractografía y con la segmentación (lesión, dibujada en amarillo). Véase como en esta imagen obtenida con el ecógrafo previamente a la apertura dural el tumor se diferencia fácilmente del parénquima adyacente y se correlaciona con la imagen de la resonancia magnética. La fusión de la resonancia magnética preoperatoria con la ecografía también nos permite detectar cualquier desplazamiento ("shift") de las estructuras intracraneales que se hayan podido producir a lo largo de la cirugía para poder corregirlo en tiempo real. **J:** Pantalla del neuronavegador: Fusión de la imagen obtenida con el ecógrafo a tiempo real con la resonancia magnética preoperatoria. Una vez finalizada la resección tumoral, se comprueba con el ecógrafo que no existan restos tumorales. En el caso de que se encontrasen restos tumorales pero su resección no fuese posible debido a su localización en un área elocuente se procede a medir sus diámetros máximos con el ecógrafo para compararlos con los restos tumorales objetivados en la resonancia magnética cerebral realizada en el post operatorio inmediato.

2. Grado de visibilidad del tumor con la ecografía intraoperatoria, siguiendo la escala de visibilidad intraoperatoria descrita en la literatura⁹⁷ (Tabla 3).
3. Cálculo volumétrico del tumor con las imágenes ecográficas empleando las medidas de un elipsoide, expresado en cm^3 . Para calcular el volumen de los tumores hemos realizado un video con el neuronavegador de las imágenes ecográficas proyectadas en el mismo y al finalizar la cirugía, seleccionando las imágenes más representativas, con

MATERIAL Y MÉTODOS

la herramienta “caliper” o calibrador se han trazado los diámetros máximos de la lesión en cada plano (antero-posterior, latero-medial, supero-inferior), y se han empleado dichos diámetros para calcular el volumen de la lesión con la fórmula matemática del volumen de un elipsoide ($4/3 \times \pi \times r^1 \times r^2 \times r^3$) (Figura 21).

Figura 21: Cálculo volumétrico de las lesiones tumorales empleando la fórmula de un elipsoide

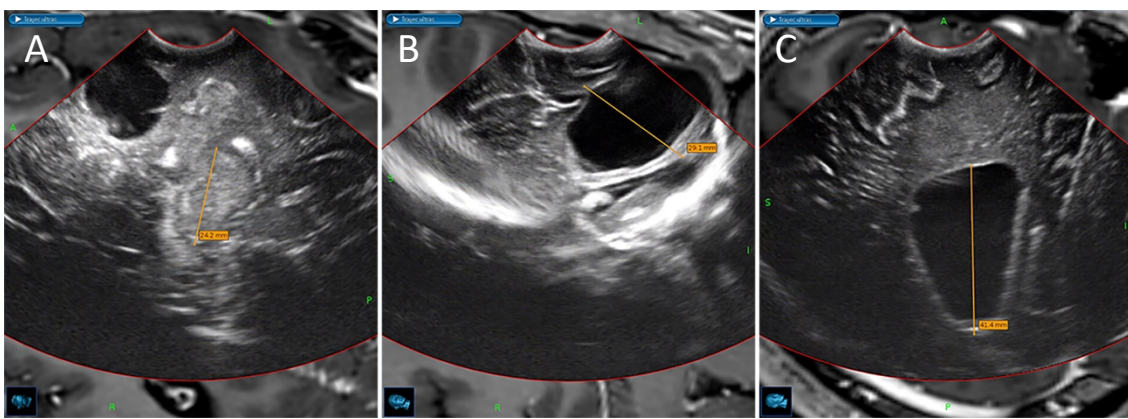


Figura 21. Imágenes ecográficas proyectadas en la pantalla del neuronavegador. **A:** Plano axial, se traza con la herramienta caliper una línea en el máximo diámetro latero-medial de la lesión, calculando su longitud. **B:** Plano sagital, se traza una línea en el máximo diámetro antero-posterior de la lesión, calculando su longitud. **C:** Plano coronal, se traza una línea en el máximo diámetro supero-inferior de la lesión, calculando su longitud.

- Utilización de otras técnicas intraoperatorias para mejorar el porcentaje de resección tumoral. Se han registrado aquellos casos en los que la resección quirúrgica ha sido además de por ecografía guiada por monitorización neurofisiológica intraoperatoria, administración de 5-ALA o cirugía con el paciente despierto (Figura 22).

Figura 22. Otras técnicas intraoperatorias utilizadas para incrementar el porcentaje de resección tumoral

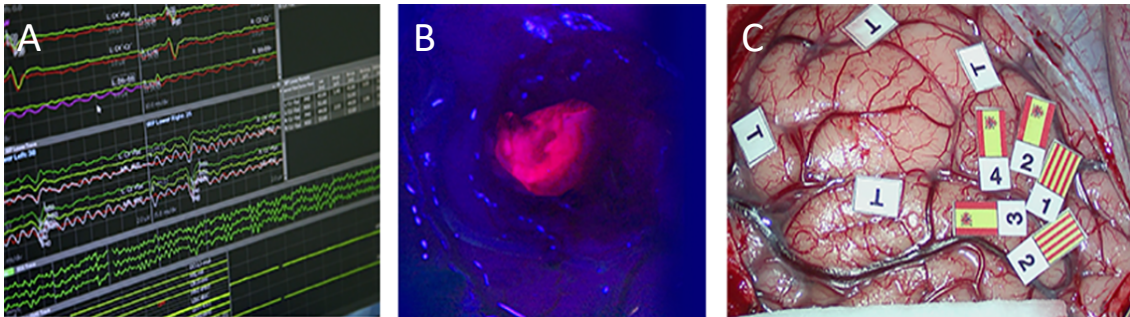


Figura 22. **A:** Pantalla empleada para la neuromonitorización neurofisiológica intraoperatoria, manejada por el neurofisiólogo de nuestro equipo. **B:** Ejemplo de fluorescencia tras la administración de 5-ALA en un glioma de alto grado. **C:** Ejemplo de cirugía con el paciente despierto. Las banderas representan las áreas del lenguaje detectada durante la estimulación bipolar en un paciente bilingüe, mientras el paciente nombra los objetos que se le muestran en una pantalla de ordenador. A los pacientes sometidos a este tipo de cirugía también se les realiza un estudio neuropsicológico preoperatorio completo. T= tumor.

5. Casos en los que se han detectado restos tumorales con la ecografía cuando se creía que la resección tumoral había sido completa (Figura 23).

Figura 23. Ejemplo de resto tumoral que funcionalmente se podía extirpar

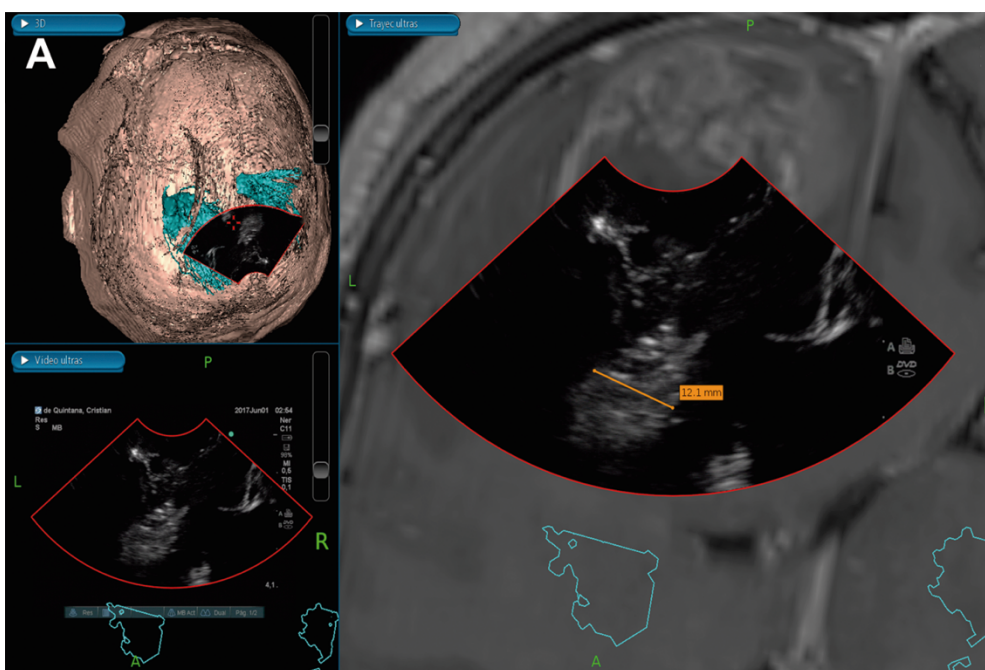


Figura 23 (continuación). Ejemplo de resto tumoral que funcionalmente se podía extirpar

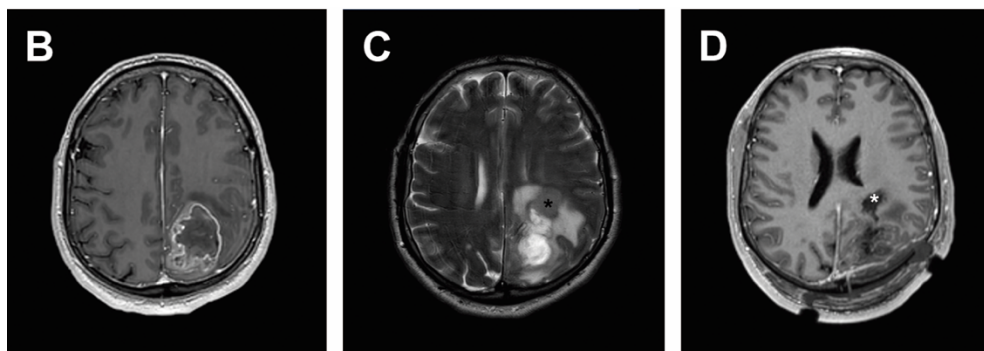


Figura 23. A: Captura de pantalla de la ecografía navegada al final de la primera resección donde se objetiva un resto tumoral (hiperecogénico) en la profundidad de la resección. Este resto se encuentra cerca de la vía piramidal (azul). Este ejemplo sirve así mismo para representar como se realizan las mediciones de los diámetros de las lesiones con el ecógrafo (línea naranja en la lesión). **B:** Resonancia magnética secuencia T1 con contraste prequirúrgica donde se objetiva una lesión compatible con glioma de alto grado. **C:** Resonancia magnética secuencia T2 prequirúrgica donde se localiza la porción más profunda de la lesión (*). **D:** Resonancia magnética secuencia T1 postoperatoria inmediata donde se confirma resección completa.

6. Cálculo volumétrico con el ecógrafo de los restos tumorales con medidas de un elipsoide, expresado en cm^3 . En aquellos casos en los que la resección quirúrgica completa no fue posible debido a que el tumor se encontraba infiltrando un área elocuente, se han medido los diámetros máximos de los restos tumorales con ayuda del ecógrafo (antero-posterior, latero-medial, supero-inferior). Posteriormente, con la fórmula matemática del volumen de un elipsoide ($\frac{4}{3} \times \pi \times r^1 \times r^2 \times r^3$) se ha calculado el volumen de los restos tumorales (una vez terminada la cirugía).

7. Complicaciones intraoperatorias y anestésicas.

4.6 VARIABLES DE RESULTADO A ESTUDIO

1. Estudio volumétrico de los restos tumorales en la resonancia magnética cerebral postoperatoria, expresado en cm^3 . Empleando el programa Osirix® se han delineado los bordes de los restos tumorales en la secuencia de neuronavegación de la resonancia magnética cerebral postoperatoria, obteniendo un objeto 3D con el cálculo preciso del volumen tumoral (Figura 24).

Figura 24: Cálculo volumétrico de los restos tumorales y creación del objeto 3D como representación tumoral

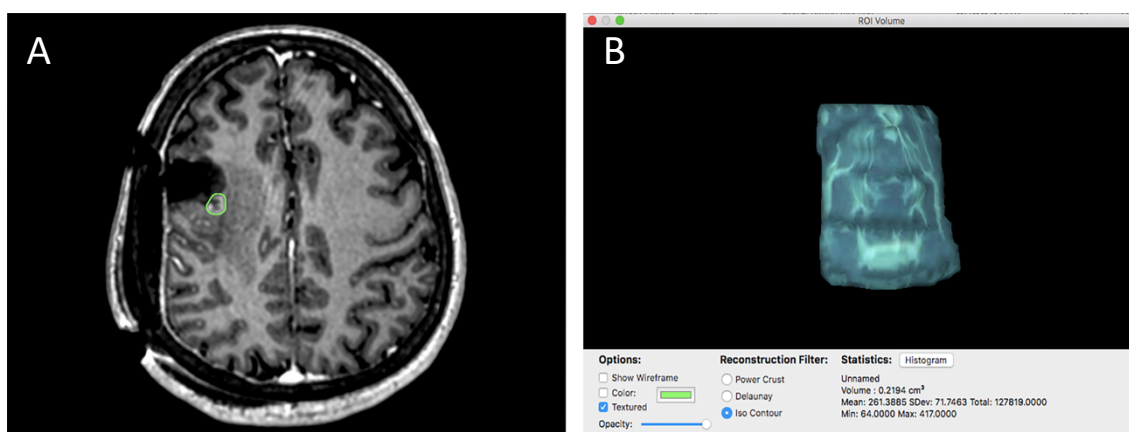


Figura 24. A: Resonancia magnética, secuencia neuronavegación. Se delinean los bordes de los restos tumorales en cada corte de la secuencia manualmente (línea de puntos verde). **B:** Una vez delineada toda la lesión restante, se crea un objeto 3D que calcula el volumen de los restos tumorales en cm^3 con una precisión de 4 decimales.

2. Cálculo volumétrico de los restos tumorales en la resonancia magnética cerebral postoperatoria con medidas de elipsoide, expresado en cm^3 . Empleando el programa Osirix® se han medido los diámetros máximos de los restos tumorales en cada plano en la secuencia de neuronavegación de la resonancia magnética cerebral postoperatoria (antero-posterior, latero-medial, supero-inferior) y con la fórmula matemática del volumen de un elipsoide ($\frac{4}{3} \times \pi \times r^1 \times r^2 \times r^3$) se ha calculado el volumen de los restos tumorales (Figura 25).

Figura 25: Cálculo volumétrico de los restos tumorales empleando la fórmula de un elipsoide

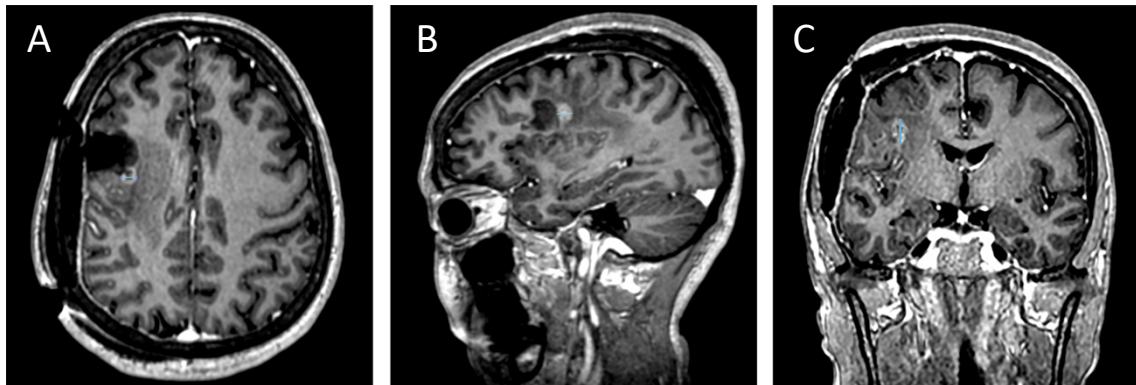


Figura 25. Resonancia magnética, secuencia neuronavegación. **A:** Corte axial, se traza una línea en el máximo diámetro latero-medial de los restos tumorales, calculando su longitud. **B:** Corte sagital, se traza una línea en el máximo diámetro antero-posterior de los restos tumorales, calculando su longitud. **C:** Corte coronal, se traza una línea en el máximo diámetro supero-inferior de los restos tumorales, calculando su longitud.

3. Comparación del estudio volumétrico tumoral y de los restos tumorales obtenidos a partir de la resonancia magnética con ambas formas (creación de un objeto 3D y fórmula de un elipsoide) con los volúmenes de los tumores y de los restos tumorales obtenidos a partir de la ecografía mediante la fórmula de un elipsoide.
4. Cálculo del porcentaje de resección quirúrgica con las imágenes de resonancia magnética comparando el estudio volumétrico preoperatorio y postoperatorio. El porcentaje de restos tumorales se ha calculado empleando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Volumen de los restos tumorales en cm}^3}{\text{Volumen del tumor inicial en cm}^3} \times 100$$

Posteriormente se ha restado el porcentaje de restos tumorales obtenido a 100% para obtener el porcentaje de resección quirúrgica.

5. Cálculo del porcentaje de resección quirúrgica con las imágenes de ecografía comparando el estudio volumétrico realizado al inicio y al final de la cirugía. El porcentaje de restos tumorales se ha calculado empleando la misma fórmula que en el ejemplo anterior.
6. Comparación del porcentaje de resección quirúrgica obtenido a partir de las imágenes de resonancia magnética y de ecografía. Así mismo, hemos agrupado los porcentajes de resección obtenidos con ambas técnicas en 4 intervalos o “grados” (total o 100%, subtotal o mayor al 80%, parcial o del 80 al 40%, biopsia o inferior al 40%) y los hemos comparado.
7. Comparación del grado de visibilidad en la ecografía con el grado de visibilidad en la resonancia magnética preoperatoria, siguiendo la escala de visibilidad descrita en la literatura.⁹⁷

4.7 VARIABLES DE SEGUIMIENTO A ESTUDIO

1. Complicaciones postoperatorias.
2. Déficits neurológicos postoperatorios diferenciando entre déficits temporales y permanentes, expresado en meses.
3. Evolución de las crisis epilépticas, comparando la situación previa a la cirugía y a los 6 meses.
4. Estabilidad tumoral o progresión de la enfermedad cerebral o sistémica durante el periodo de seguimiento.
5. Supervivencia, expresada en meses, registrando si la causa de la muerte está relacionada con la enfermedad cerebral o no.

4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

No se ha realizado un cálculo previo del tamaño de la muestra ya que es un tipo de intervención poco frecuente y se han recogido todos los casos desde el inicio de la tesis doctoral. En la planificación inicial de la tesis se calculó un total de 70 lesiones (23-30 lesiones por año/ 3 años) y el tamaño de la muestra final consiguió este número de lesiones con un total de 88, el cual ha alcanzado una potencia suficiente para contestar a los diferentes objetivos e hipótesis planteadas.

En nuestro estudio hemos realizado el análisis estadístico utilizando el programa IBM-SPSS (V27.0). Las variables se han expresado como medidas con un intervalo de confianza del 95% así como con la correspondiente desviación típica. Las diferencias se han considerado significativas cuando el valor de p fue inferior a 0,05.

Hemos utilizado los siguientes análisis estadísticos:

1. Coeficiente de fiabilidad Alfa de Cronbach, coeficiente de correlación intraclass y coeficiente de correlación de Pearson (variables cuantitativas):
 - Asociación o concordancia entre los volúmenes tumorales calculados con la resonancia magnética preoperatoria mediante la segmentación manual de imágenes (cm^3) y la fórmula de un elipsoide (cm^3).
 - Asociación o concordancia entre los volúmenes tumorales calculados con la ecografía mediante la fórmula de un elipsoide (cm^3) y con la resonancia magnética preoperatoria mediante la segmentación manual de imágenes (cm^3) y la fórmula de un elipsoide (cm^3).
 - Asociación o concordancia entre los volúmenes de los restos tumorales calculados con la resonancia magnética postoperatoria mediante la segmentación manual de imágenes (cm^3) y la fórmula de un elipsoide (cm^3).

- Asociación o concordancia entre los volúmenes de los restos tumorales calculados con la ecografía mediante la fórmula de un elipsoide (cm^3) y con la resonancia magnética postoperatoria mediante la segmentación manual de imágenes (cm^3) y la fórmula de un elipsoide (cm^3).
 - Asociación o concordancia entre los porcentajes de resección calculados a partir de la ecografía (%) y de la resonancia magnética (%).
2. Prueba de McNemar (variables categóricas):
- Asociación de las crisis preoperatorias (si/no) y postoperatorias (si/no).
 - Asociación de la sensibilidad de la ecografía visual para detectar restos tumorales (si/no) y de la inspección visual para detectar restos tumorales (si/no).
3. Índice de Kappa ponderado (variables ordinales):
- Concordancia del grado de resección tumoral con la ecografía (total/subtotal/parcial/biopsia) y con la resonancia magnética (total/subtotal/parcial/biopsia).
4. ANOVA (Análisis de varianza) (variables cuantitativas):
- Asociación del tipo de lesión (gliomas de alto grado/gliomas de bajo grado/metástasis/otras) y tiempo quirúrgico (segundos).
 - Asociación de la localización de la lesión (frontal/temporal/parietal/occipital/insular/cerebelo) y tiempo quirúrgico (segundos).
5. Coeficiente de correlación Rho de Spearman (variables ordinales):
- Asociación del grado de resección con la ecografía (total/subtotal/parcial/biopsia) y con el 5-ALA (total/subtotal/parcial/biopsia).
6. Prueba exacta de Fisher y Chi-cuadrado de Pearson (variables categóricas):
- Asociación de la visibilidad tumoral óptima con la ecografía (si/no) y con la resonancia magnética (si/no).

MATERIAL Y MÉTODOS

- Asociación de la detección de restos tumorales con la ecografía (si/no) y con la resonancia magnética postoperatoria (si/no).
 - Asociación de la localización de la lesión (frontal/temporal/parietal/occipital/insular/cerebelo) y el grado de visibilidad ecográfico (2/3).
 - Asociación del tipo de lesión (gliomas grado II/gliomas grado III/gliomas grado IV/metástasis/otras) y el grado de visibilidad ecográfico (2/3).
 - Asociación de la cronología de la lesión (primera cirugía/segunda cirugía) y el grado de visibilidad ecográfico (2/3).
 - Asociación de la mutación IDH1/IDH2 (si/no) y el grado de visibilidad ecográfico (2/3).
 - Asociación de la mutación del gen p53 (si/no) y el grado de visibilidad ecográfico (2/3).
 - Asociación de la metilación de MGMT (si/no) y el grado de visibilidad ecográfico (2/3).
 - Asociación de la codeleción 1p/19q (si/no) y el grado de visibilidad ecográfico (2/3).
 - Asociación del índice de proliferación de ki-67 (inferior al 15%/superior o igual al 15%) y el grado de visibilidad ecográfico (2/3).
 - Asociación del grado de visibilidad de la ecografía (2/3) con el de la resonancia magnética (2/3).
 - Asociación de resección completa (si/no) con la ecografía y con la resonancia magnética (si/no).
7. Prueba de Mann-Whitney (variables ordinales y continuas):
- Asociación del uso de 5-ALA (si/no) con el grado de resección en la resonancia magnética (total/subtotal/parcial/ biopsia).
 - Asociación del uso de 5-ALA (si/no) con el porcentaje de resección en la resonancia magnética (%).

8. Prueba T-student (variables cuantitativas):

- Asociación de cirugía con el paciente despierto (si/no) y tiempo quirúrgico (segundos).
- Asociación de segunda cirugía o reintervención (si/no) y tiempo quirúrgico (segundos).
- Asociación de localización insular (si/no) y tiempo quirúrgico (segundos).
- Asociación de tumor glial de bajo grado (si/no) y tiempo quirúrgico (segundos).
- Asociación de la lateralidad del tumor (derecha/izquierda) y tiempo quirúrgico (segundos).
- Asociación entre los volúmenes tumorales calculados con la resonancia magnética preoperatoria mediante la segmentación manual de imágenes (cm^3) y la fórmula de un elipsoide (cm^3).
- Asociación entre los volúmenes tumorales calculados con la ecografía mediante la fórmula de un elipsoide (cm^3) y con la resonancia magnética preoperatoria mediante la segmentación manual de imágenes (cm^3) y la fórmula de un elipsoide (cm^3).
- Asociación entre los volúmenes de los restos tumorales calculados con la resonancia magnética postoperatoria mediante la segmentación manual de imágenes (cm^3) y la fórmula de un elipsoide (cm^3).
- Asociación entre los volúmenes de los restos tumorales calculados con la ecografía mediante la fórmula de un elipsoide (cm^3) y con la resonancia magnética postoperatoria mediante la segmentación manual de imágenes (cm^3) y la fórmula de un elipsoide (cm^3).
- Asociación entre los porcentajes de resección calculados a partir de la ecografía (%) y de la resonancia magnética (%).

9. Gráfico de Bland-Altman (variables cuantitativas):

- Asociación o acuerdo entre el tamaño de los restos tumorales calculados con la

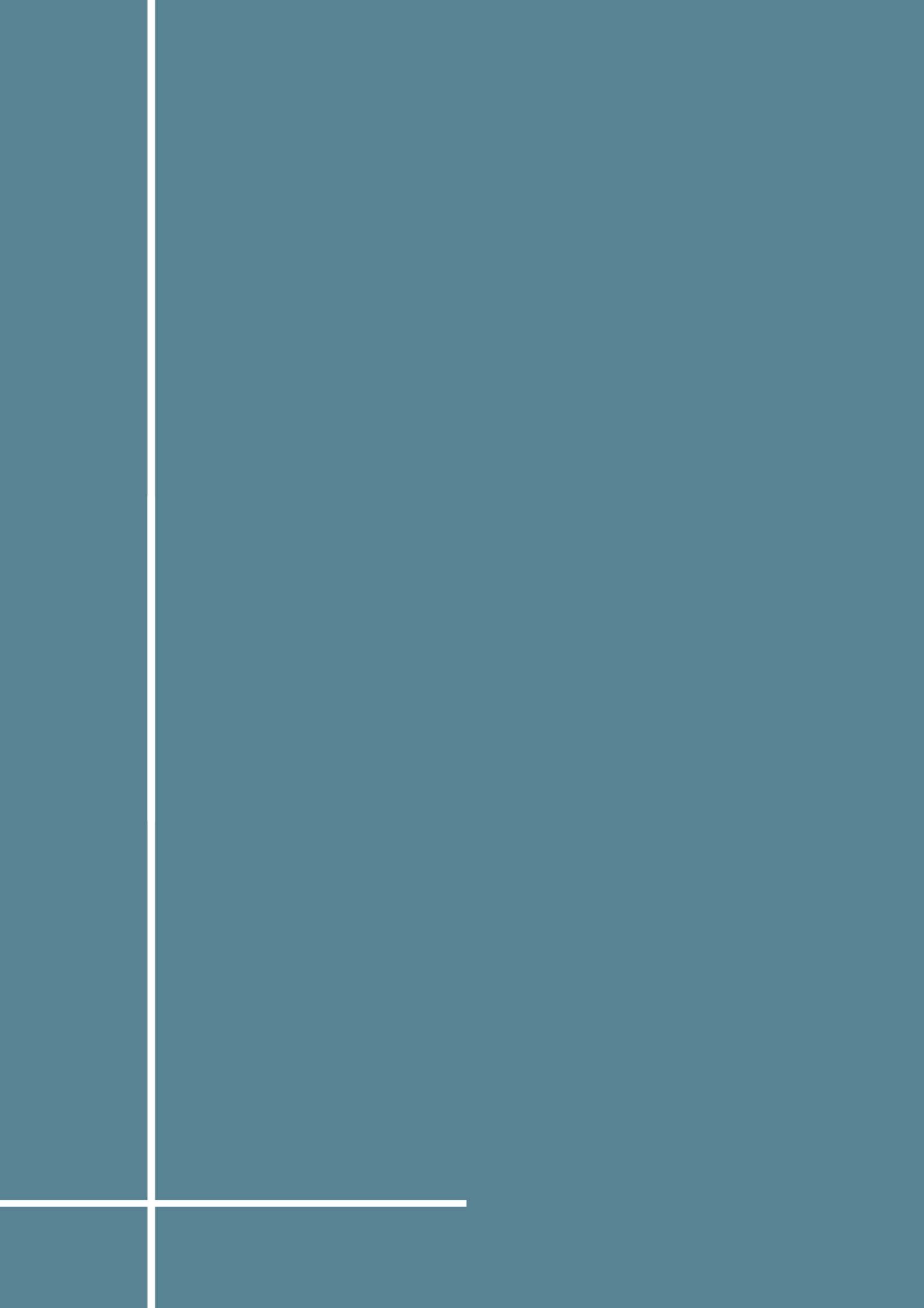
MATERIAL Y MÉTODOS

ecografía (cm³) y con la resonancia magnética (cm³).

10. Análisis multivariante del tipo “avanzar por paso” (forward) de los factores que podían influir el tiempo de uso de la ecografía intraoperatoria (cirugía con el paciente despierto/glioma de bajo grado/localización insular/segunda cirugía/reintervención). Cálculo del Odds Ratio en las variables que se mantienen en el modelo final, mediante una regresión logística.

11. Curvas de Kaplan-Meier:

- Regresión de Cox: Asociación de la supervivencia (meses) con la edad (años).
- Prueba Mantel-Cox: Asociación de la supervivencia (meses) con resección completa (si/no). Asociación de la supervivencia (meses) con el tipo de lesión (primaria cerebral/metástasis). Asociación de la supervivencia (meses) con grado de la lesión cerebral primaria (grado II, III, IV).





5. RESULTADOS



5.1 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

5.1.1 Tamaño de la muestra

Durante 3 años se han recogido prospectivamente los tumores cerebrales intra-axiales que han sido operados empleando la ecografía intraoperatoria neuronavegada. Se han recogido los datos de un total de 80 pacientes. El número total de tumores cerebrales intra-axiales estudiados ha sido 88, dado que 4 pacientes presentaron varias lesiones intra-axiales independientes en diferentes localizaciones cerebrales en el momento de la cirugía y 4 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente en dos ocasiones durante los tres años de seguimiento y recogida de datos, realizándose un total de 84 cirugías. (Apéndice).

5.1.2 Edad y sexo de los pacientes

La distribución por sexos ha sido de 45 varones (56,3 %) y 35 mujeres (43,7 %). La edad media de los pacientes en el momento en el que fueron intervenidos quirúrgicamente fue de 58,3 (25-80) años. La media según sexos fue en los varones 58,1 (25-80) años y en las mujeres 58,6 (26-80) años.

5.1.3 Factores de riesgo cardiovascular

La frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular más relevantes de los pacientes a estudio (hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia) se encuentra representada en la Tabla 4.

Tabla 4: Factores de riesgo cardiovascular de los pacientes a estudio

Factores de riesgo cardiovascular	Número de casos (%)
Ninguno	44 (55%)
Hipertensión Arterial	25 (31,3%)
Dislipemia	20 (25%)
Diabetes Mellitus	10 (12,5%)

5.1.4 Otros antecedentes patológicos relevantes

Entre los diferentes antecedentes patológicos de los pacientes a estudio hemos destacado los que son relevantes desde un punto de vista neuroquirúrgico, basándonos en su relación con procesos inflamatorios e infecciosos, proceso de cicatrización de la herida, tendencia a desarrollar complicaciones postquirúrgicas, así como su impacto en el pronóstico vital de los pacientes (Tabla 5).

Además de los antecedentes patológicos mencionados en la Tabla 5, un paciente fue tratado previamente con radiocirugía por una malformación arteriovenosa en una localización cerebral diferente, y dos pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente de un angioma cavernoso en una localización cerebral también diferente.

Tabla 5: Otros antecedentes patológicos relevantes de los pacientes a estudio

Antecedentes patológicos	Número de casos (%)
Tabaquismo previo	21 (26.3%)
Tumores (en remisión)	13 (16,3%)
- Mieloma múltiple	3
- Adenoca. colon	2
- Adenoca. pulmón	1
- Ca. escamoso pulmón	1
- Ca. basocelular	2
- Melanoma	2
- Ca. tiroides	2
Tabaquismo actual	12 (15%)
Hipotiroidismo	7 (8,8%)
Síndrome depresivo	7 (8,8%)
Déficit proteína C	2 (2,5%)
Panhipopituitarismo	1 (1,3%)
Accidente isquémico transitorio	1 (1,3%)
Esquizofrenia	1 (1,3%)

5.1.5 Medicación habitual relevante

La medicación habitual relevante de los pacientes a estudio se representa en la Tabla 6.

Tabla 6: Medicación habitual relevante

Fármaco	Número de casos (%)
Levetiracetam	24 (30%)
Ácido Acetilsalicílico	12 (15%)
Clopidogrel	3 (3.8%)
Corticoides	2 (2,5%)
Carbamazepina	2 (2,5%)
Fenobarbital	1 (1,3%)

5.1.6 Calidad de vida

La distribución de la calidad de vida de los pacientes se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7: Escala de Karnofsky preoperatoria

Escala Karnofsky	Número de casos (%)
100	22 (26,2%)
90	33 (39,3%)
80	16 (19%)
70	9 (10,7%)
60	4 (4,8%)

5.1.7 Clínica de los pacientes

La distribución de la sintomatología de los pacientes en el momento del diagnóstico de la lesión cerebral se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8: Sintomatología de los pacientes previa intervención quirúrgica

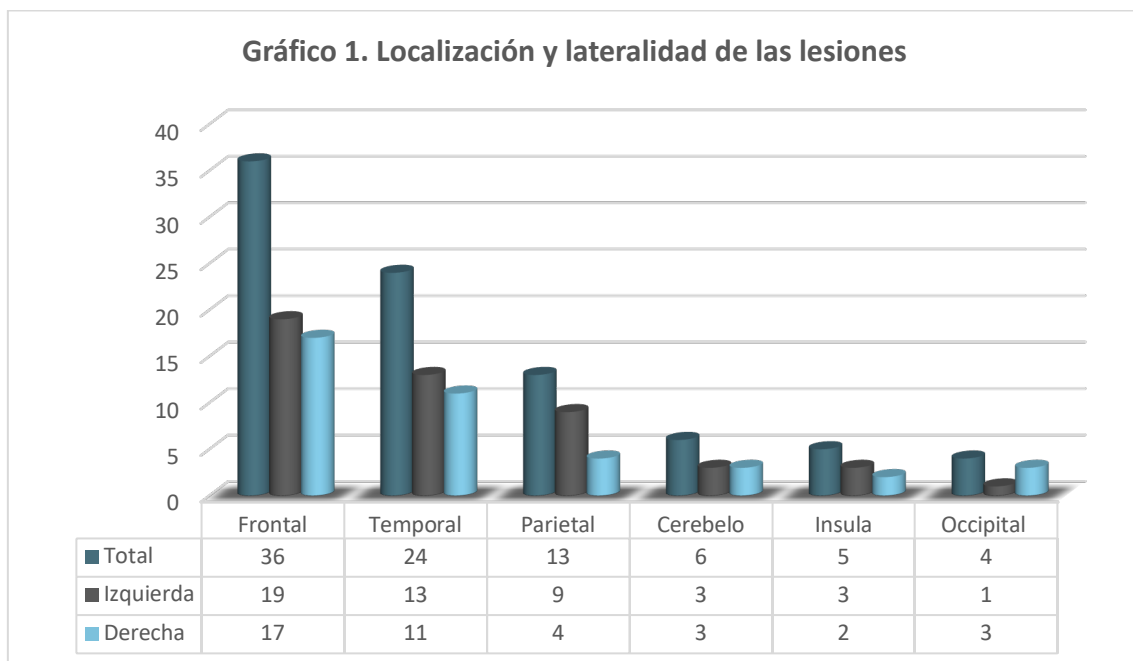
Clínica	Número de casos (%)
Crisis comiciales	27 (32,1%)
Hemiparesia	22 (26,2%)
Alteración del habla	19 (22,6%)
Asintomáticos (incidental)	9 (10,7%)
Hemianopsia	8 (9,5%)
Cefalea	5 (5,9%)
Hemihipoestesia	4 (4,8%)
Apraxia, agrafia, disartria	3 (3,6%)
Ataxia, disimetría	3 (3,6%)
Deterioro cognitivo	2 (2,4%)
Hidrocefalia	2 (2,4%)

5.1.8 Cronología de la lesión

Del total de las 88 lesiones intervenidas quirúrgicamente, 73 (83%) fueron tumoraciones de novo, 11 (12,5%) fueron recidivas tumorales y 4 (4,5%) fueron lesiones que crecieron a partir de restos tumorales ya conocidos.

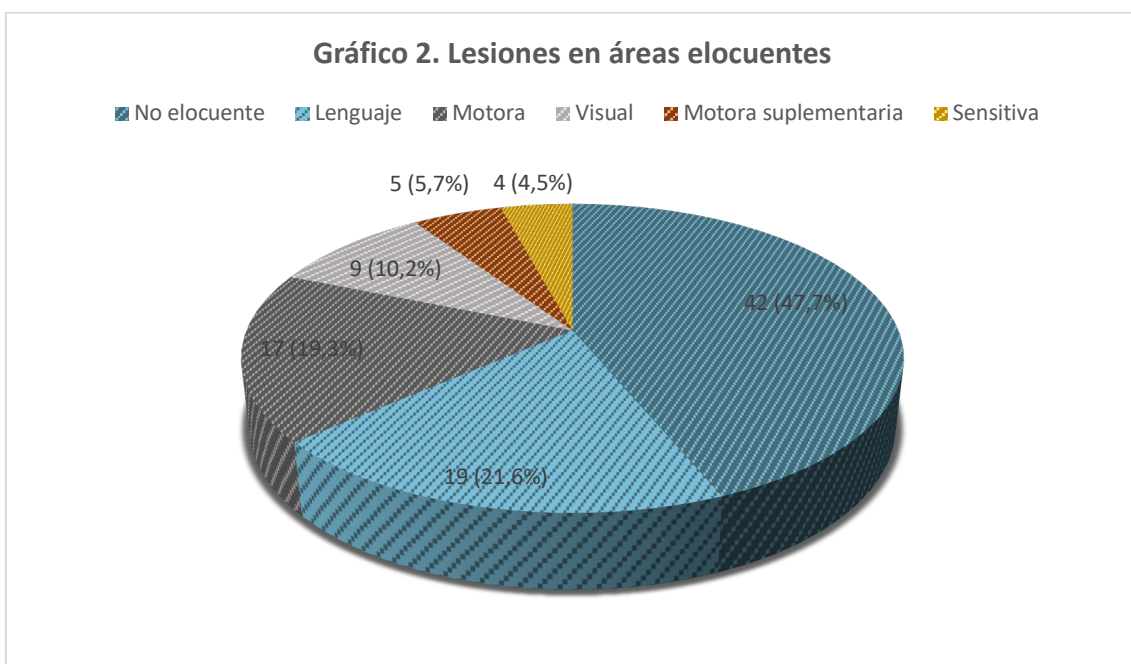
5.1.9 Localización y lateralidad del tumor

La localización de las diferentes lesiones intervenidas (frontal, parietal, temporal, occipital, cerebelo o ínsula) así como su lateralidad (izquierda o derecha) se muestran en el Gráfico 1. Un total de 48 lesiones (54,5%) se encontraban en el hemisferio cerebral/cerebeloso izquierdo, estando las 40 (45,5%) restantes en el hemisferio cerebral/cerebeloso derecho.



5.1.10 Afectación de área elocuente

La localización de las lesiones en las diferentes áreas elocuentes se muestra en el Gráfico 2. Debido al tamaño de algunas lesiones y a la proximidad de ciertas áreas elocuentes entre si, una misma lesión podría estar afectando a varias áreas elocuentes simultáneamente (por ejemplo, una lesión localizada en el lóbulo frontal podría estar afectando al área motora suplementaria y al área del lenguaje).



5.1.11 Estudio volumétrico de los tumores con la resonancia magnética cerebral preoperatoria

Los volúmenes de las lesiones a estudio, calculados de dos formas diferentes a partir de la resonancia magnética cerebral preoperatoria (creando un objeto 3D con el programa Osirix® y aplicando la fórmula para calcular el volumen de un elipsoide), se encuentran registrados en el Apéndice, Tabla 62. El volumen tumoral medio creando un objeto 3D fue de 24,9 (0,3-201,4) cm³ y de 24,6 (0,4-206,5) cm³ usando la fórmula de un elipsoide

($p = 0,446$). Para responder a la pregunta de si las dos formas de medir los volúmenes tumorales se pueden considerar similares, hemos calculado los siguientes coeficientes:

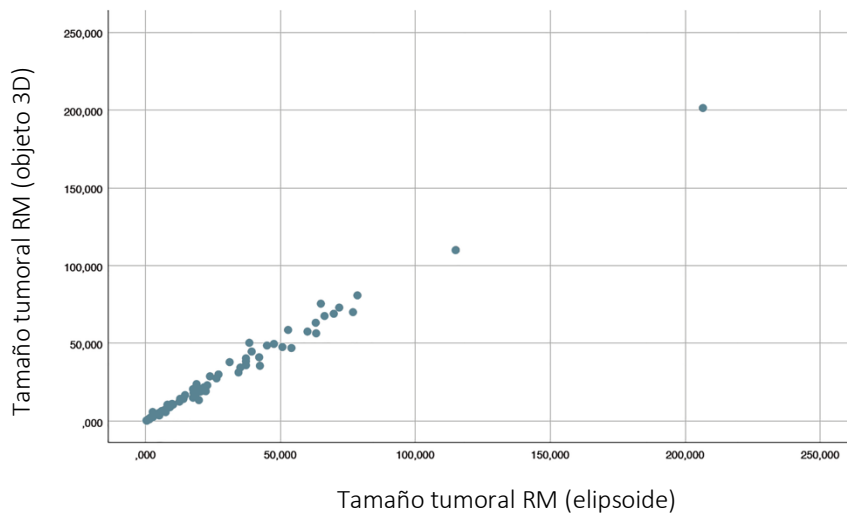
1. El coeficiente de fiabilidad **Alfa de Cronbach** (cuyo valor varía entre 0 y 1 y se emplea para analizar la consistencia interna o fiabilidad de una escala de medida, siendo los valores más consistentes entre sí cuanto más se aproximen a 1) entre los volúmenes tumorales calculados a partir de la resonancia magnética mediante las dos formas fue de 0,997, indicando una fiabilidad o consistencia casi perfecta.
2. El coeficiente de correlación intraclassa (**ICC**, matemáticamente equivalente al índice Kappa ponderado y que nos permite medir la concordancia entre dos o más variables cuantitativas obtenidas con diferentes instrumentos de medida, con un valor que varía entre 0 y 1, siendo 1 equivalente a una consistencia o acuerdo absoluto) fue de 0,995 ($p < 0,001$), indicando por tanto una consistencia o acuerdo casi absoluto (Tabla 9).

Tabla 9: Coeficiente de correlación intraclassa

	Correlación intraclassa ^b	95% de intervalo de confianza		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig
Medidas únicas	,995 ^a	,992	,997	387,832	87	87	,000
Medidas promedio	,997 ^c	,996	,998	387,832	87	87	,000

3. El coeficiente de correlación de **Pearson** (cuyo valor varía entre -1 y 1 y refleja la intensidad de la asociación lineal entre dos variables, 1 siendo una asociación o correlación positiva y perfecta) fue de 0,995, indicando por tanto una correlación positiva y casi perfecta entre ambas variables ($p < 0,001$). En el **Gráfico de correlación** de los tamaños tumorales calculados a partir de la resonancia magnética mediante las dos formas podemos observar una fuerte asociación lineal positiva entre ambas variables (Gráfico 3).

Gráfico 3: Gráfico de correlación



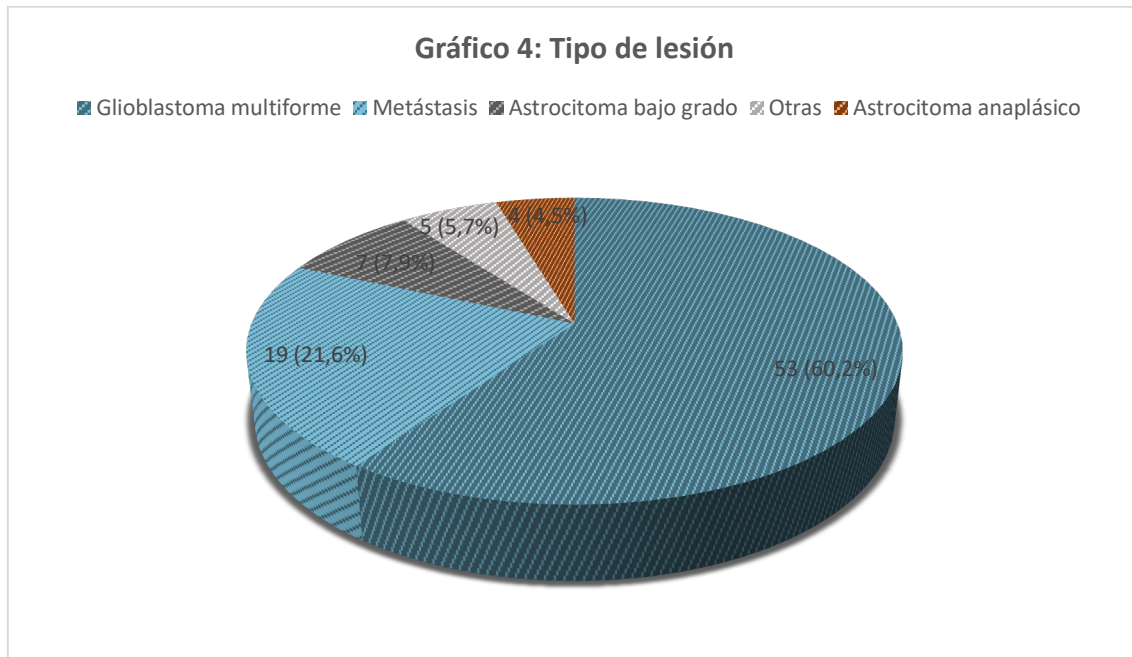
5.1.12 Grado de visibilidad de los tumores con la resonancia magnética cerebral preoperatoria

Hemos calculado y registrado en el Apéndice, Tabla 62, el grado de visibilidad de cada lesión en la resonancia magnética preoperatoria para poder compararlo con el de la ecografía. El grado de visibilidad tumoral con la resonancia magnética preoperatoria fue de 3 en 81 lesiones (92%), lo que significa que se obtuvo una buena visibilidad tanto de la lesión como de los bordes tumorales. En las 7 lesiones restantes el grado de visibilidad fue 2, siendo la visualización de la lesión buena pero los bordes tumorales difíciles de delimitar (8%).

5.1.13 Tipo de lesión tumoral

La mayoría de las lesiones intervenidas fueron gliomas de alto grado (53), seguidas de metástasis cerebrales (19 lesiones: 7 adenocarcinomas de pulmón, 4 carcinomas de pulmón de células no pequeñas, 3 carcinomas de mama, 3 melanomas, 1 carcinoma de ovario y 1 adenocarcinoma de colon). 7 lesiones fueron astrocitomas de bajo grado (grado I o II), mientras que 4 fueron astrocitomas anaplásicos (grado III). Entre las 5 lesiones agrupadas bajo el término “otras” 2 fueron endimomas anaplásicos, 1

carcinoma embrionario extragonadal, 1 oligodendroglioma anaplásico y 1 tumor neuroepitelial disembrionario (Gráfico 4).



Un total de 65 lesiones fueron por lo tanto tumores de origen glial (73,9%). En cuanto a las características moleculares y tinción inmunohistoquímica de las lesiones gliales, 28 (43,1%) presentaron mutación del gen p53, 27 (41,5%) mutación de IDH-1/ IDH-2, 21 (32,3%) metilación del promotor MGMT y 9 (13,8%) codeleción de 1p/19q. El índice de expresión de Ki67 fue inferior al 5% en 6 (9,2%) lesiones, 6-14% en 14 (21,6%) lesiones, 15-30% en 36 (55,4%) lesiones y superior al 31% en 9 (13,8%) lesiones.

5.2 VARIABLES QUIRÚRGICAS

5.2.1 Tiempo empleado en la utilización de la ecografía

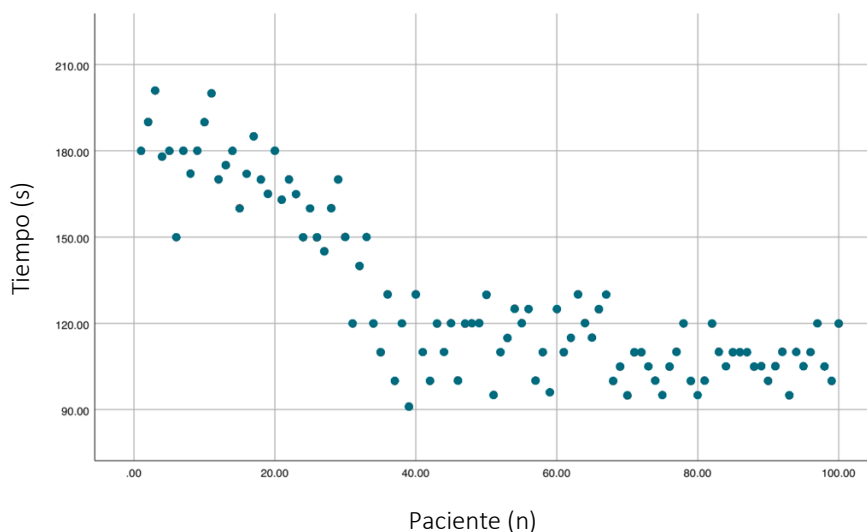
La muestra de pacientes en la que se calculó el tiempo quirúrgico difiere parcialmente del resto del grupo a estudio. Esto es debido a que para poder objetivar correctamente

RESULTADOS

la evolución del tiempo empleado con la ecografía se recogieron prospectivamente los primeros casos en los que se usó la técnica en nuestro centro, mientras que la valoración del grado de visibilidad y el cálculo de tamaños tumorales se empezó a analizar y documentar prospectivamente con posterioridad una vez obtenido el consentimiento del comité de ética de nuestro hospital (no necesario para cronometrar los tiempos quirúrgicos). Por tanto, hemos incluido los 12 primeros casos en los que se utilizó la ecografía intraoperatoria únicamente en este apartado de la tesis doctoral para poder apreciar la curva de aprendizaje en cuanto al tiempo quirúrgico necesario para el montaje del sistema.

El tiempo de montaje estéril de la sonda medio fue de 129,7 (IC 95% 123,8-135,6) segundos. En el Gráfico 5 se puede objetivar como ha existido una mejoría en el tiempo de montaje en los primeros pacientes hasta estabilizarse el tiempo empleado.

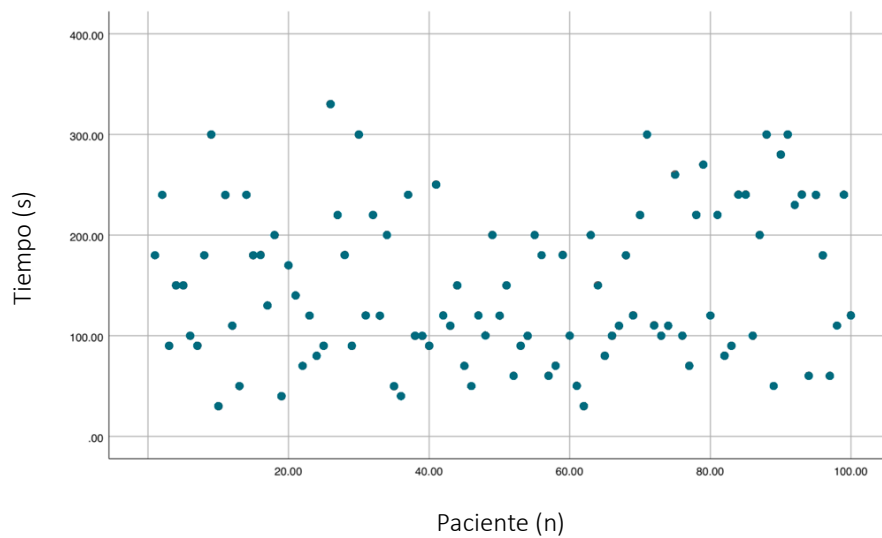
Gráfico 5: Tiempo de montaje



El tiempo de uso medio en la cirugía de la ecografía fue de 149,1 (IC 95% 134,0-164,1) segundos. En el Gráfico 6 se observa en este caso que no existió una mejoría de los primeros pacientes con respecto a los últimos. La suma del tiempo de montaje y el uso de la ecografía incrementa la cirugía una media de 278,8 segundos, unos 4 minutos y

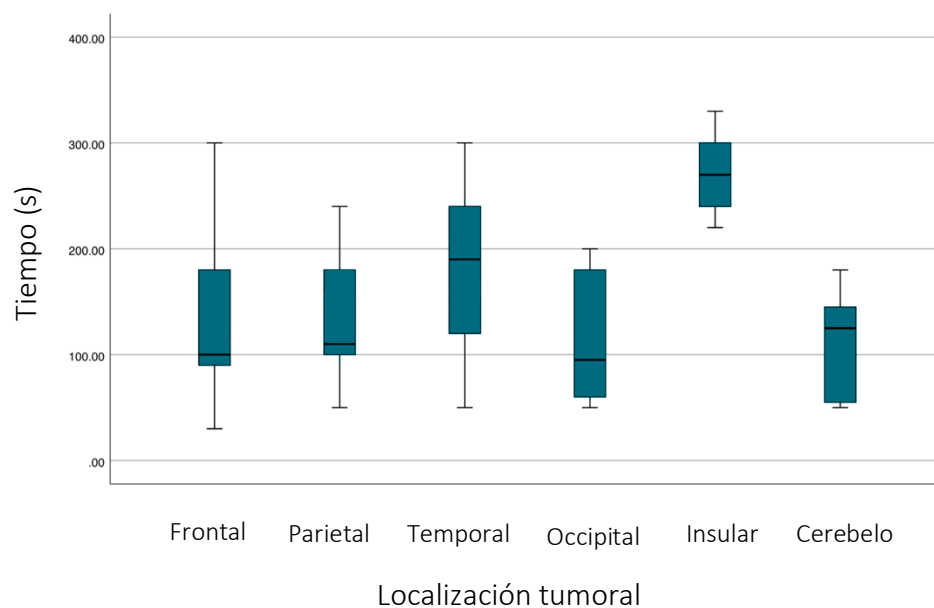
medio. La ecografía se utilizó durante la exéresis quirúrgica en dos ocasiones en el 18% de los pacientes, en tres el 24%, en cuatro el 38% y cinco veces o más en el 20%.

Gráfico 6: Tiempo de uso



El Gráfico 7 muestra el tiempo de uso de la ecografía en la resección quirúrgica según la localización tumoral.

Gráfico 7: Tiempo de uso según localización tumoral



RESULTADOS

El tiempo medio empleado en las diferentes localizaciones fueron: frontal 128,1 (IC 95% 104,9-151,2), parietal 135,3 (IC 95% 104,7-165,9), temporal 176,7 (IC 95% 147,4-206,2), occipital 113,3 (IC 95% 47,1-179,6), insular 271,6 (IC 95% 225,5-317,8) y cerebelo 110 (IC 95% 68,1-151,9) segundos (Tabla 10). La localización insular requirió más tiempo de utilización respecto a las otras localizaciones de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Tablas 11 y 12).

Tabla 10: Tiempo de uso del ecógrafo según localización tumoral

	Suma de cuadrados	df	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	150650,718	5	30130,144	6,760	,000
Intra-grupos	418968,282	94	4457,109		
Total	569619,000	99			

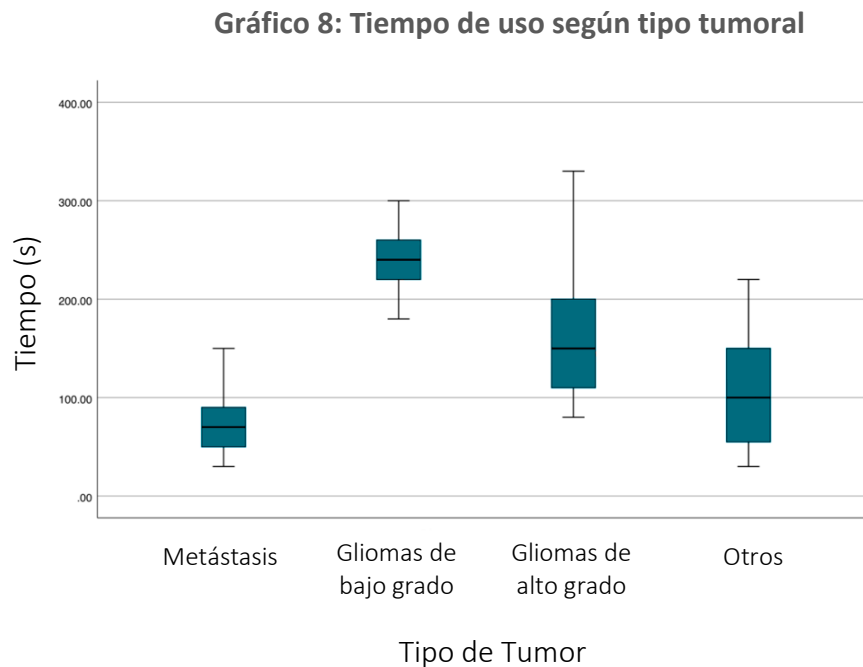
Tabla 11: Tiempo de uso del ecógrafo en tumores de localización insular

	Localización insular	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
Tiempo de uso	No	94	141,2766	70,63817	7,28577
	Si	6	271,6667	44,00758	17,96602

Tabla 12: Tiempo de uso del ecógrafo en tumores de localización insular

		Levene's test para igualdad de varianzas		t-test para igualdad de medias		
		F	Sig.	t	df	Sig. (bilateral)
Tiempo de uso	Varianzas iguales asumidas	2,207	,141	-4,454	98	,000
	Varianzas iguales no asumidas			-6,726	6,770	,000

El Gráfico 8 relaciona el tipo de tumor con el tiempo de uso de la ecografía en la resección.



El tiempo medio empleado en los diferentes subtipos tumorales fue: metástasis 81,1 (IC 95% 66,2-96,1), gliomas de bajo grado 244,2 (IC 95% 223,3-265,3), gliomas de alto grado 162,6 (IC 95% 144,7-180,6) y otros 108,5 (IC 95% 43,5-173,6) segundos (Tabla 13).

Tabla 13: Tiempo de uso del ecógrafo según tipo tumoral

	Suma de cuadrados	df	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	268094,855	3	89364,952	28,452	,000
Intra-grupos	301524,145	96	3140,877		
Total	569619,000	99			

Los gliomas de bajo grado requirieron un tiempo de uso mayor que el resto de los tumores con significancia estadística ($p < 0,001$) (Tablas 14 y 15).

RESULTADOS

Tabla 14: Tiempo de uso del ecógrafo en tumores de bajo grado

	Tumores bajo grado	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
Tiempo de uso	No	86	133,6047	69,02536	7,44320
	Si	14	244,2857	36,31365	9,70523

Tabla 15: Tiempo de uso del ecógrafo en tumores de bajo grado

		Levene's test para igualdad de varianzas		t-test para igualdad de medias		
		F	Sig.	t	df	Sig. (bilateral)
Tiempo de uso	Varianzas iguales asumidas	7,540	,007	-5,852	98	,000
	Varianzas iguales no asumidas			-9,049	31,142	,000

En los casos de segunda cirugía (recidiva) el tiempo medio de uso de la ecografía fue de 241,2 (IC 95% 212,8-269,5) segundos respecto a los 141,1 (IC 95% 126,2-156,0) segundos de las primeras cirugías. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Tabla 16).

Tabla 16: Tiempo de uso del ecógrafo según primera o segunda cirugía

		Levene's test para igualdad de varianzas		t-test para igualdad de medias		
		F	Sig.	t	df	Sig. (bilateral)
Tiempo de uso	Varianzas iguales asumidas	4,618	,034	-3,820	98	,000
	Varianzas iguales no asumidas			-6,135	11,349	,000

En cuanto a la lateralidad, las lesiones derechas requirieron de media 165,2 (IC 95% 144,1-186,4) segundos y las izquierdas 140,8 (IC 95% 118,0-163,6) segundos. Estas

diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,129$) (Tabla 17).

Tabla 17: Tiempo de uso del ecógrafo según lateralidad de las lesiones

		Levene's test para igualdad de varianzas		t-test para igualdad de medias		
		F	Sig.	t	df	Sig. (bilateral)
Tiempo de uso	Varianzas iguales asumidas	,209	,649	1,530	90	,129
	Varianzas iguales no asumidas			1,538	89,920	,128

Los pacientes con cirugía cerebral con el paciente despierto requirieron un tiempo de uso de la ecografía de 224,6 (IC 95% 189,7-259,5) respecto a los 135,2 (IC 95% 120,4-150,1) segundos en los pacientes dormidos. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$) (Tabla 18).

Tabla 18: Tiempo de uso del ecógrafo según cirugía con el paciente despierto o dormido

		Levene's test para igualdad de varianzas		t-test para igualdad de medias		
		F	Sig.	t	df	Sig. (bilateral)
Tiempo de uso	Varianzas iguales asumidas	,187	,667	-4,599	97	,000
	Varianzas iguales no asumidas			-4,616	19,403	,000

Se ha realizado un análisis multivariante que se resume en las Tablas 19 y 20. Todas las variables se han mantenido como significativas y su orden de significancia ha sido: localización insular, glioma de bajo grado, paciente despierto y segunda cirugía (recidiva).

Tabla 19: Análisis multivariante e impacto en segundos de las variables

	Suma de cuadrados	df	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	324210,287	4	81052,572	31,168	,000
Residual	244444,258	94	2600,471		
Total	568654,545	98			

Tabla 20: Análisis multivariante e impacto en segundos de las variables

		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
		B	Error tip.	Beta	t	Sig.
Tiempo de uso	(Constante)	113,827	6,039		18,849	,000
	Localización Insular	91,180	23,317	,287	3,910	,000
	Tumor bajo grado	69,066	18,008	,318	3,835	,000
	Paciente despierto	61,847	16,334	,293	3,786	,000
	Recidiva	127,423	19,014	,458	6,702	,000

5.2.2 Grado de visibilidad de los tumores con la ecografía intraoperatoria

El grado de visibilidad de cada lesión tumoral con la ecografía intraoperatoria se encuentra registrado en el Apéndice, Tabla 62. El grado de visibilidad tumoral fue de 3 en 68 lesiones (77,3%), siendo la visibilidad de las 20 lesiones restantes de grado 2 (22,7%). Por lo tanto, no hemos tenido ningún caso en el que el grado de visibilidad tumoral haya sido 0 o 1, habiendo presentado todas las lesiones buena visibilidad con la ecografía intraoperatoria (100%), y el 77,3% de ellas buena delimitación de sus bordes.

5.2.3 Factores que podrían influir en el grado de visibilidad de la ecografía

Hemos valorado si las siguientes variables tuvieron algún impacto en el grado de visualización de los tumores con las imágenes ecográficas:

Localización de la lesión: El grado de visibilidad fue de 2 en el 17,1% de las lesiones frontales, en el 28,0 % de las lesiones temporales, 60% de las lesiones insulares, 23,1% de las lesiones parietales, 25,0% de las lesiones occipitales y en el 0% de las lesiones cerebelosas. El grado de visibilidad fue de 3 en el 82,9% de las lesiones frontales, 72,0% de las lesiones temporales, 40% de las lesiones insulares, 76,9% de las lesiones occipitales, 75% de las lesiones parietales y en el 100% de las lesiones cerebelosas. La localización de las lesiones no se ha asociado a una diferencia significativa en el grado de visibilidad de las mismas ($p = 0,204$) (Tabla 21).

Tabla 21: Localización de las lesiones y grado de visibilidad

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,750 ^a	5	,240	
Razón de verosimilitud	7,337	5	,197	
Prueba exacta de Fisher				,242
Asociación lineal por lineal	,043	1	,836	
N de casos válidos	88			

1. Tipo de tumor: El grado de visibilidad fue de 2 en el 14,3% de los gliomas grado II, en el 25,0% de los gliomas grado III, en el 26,9% de los gliomas grado IV y en el 15,8% de las metástasis. El grado de visibilidad fue de 3 en el 85,7% de los gliomas grado II, en el 75,0% de los gliomas grado III, 73,1% de los gliomas grado IV y 84,2% de las metástasis. El tipo de tumoración intra-axial tampoco se ha asociado a una diferencia significativa en el grado de visualización de las mismas ($p = 0,833$) (Tabla 22).

Tabla 22: Tipo tumoral y grado de visibilidad

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,463 ^a	4	,833	
Razón de verosimilitud	1,529	4	,822	
Prueba exacta de Fisher				,876
Asociación lineal por lineal	,434	1	,510	
N de casos válidos	88			

2. Cronología de las lesiones: El grado de visibilidad fue de 2 en el 16,9% de las lesiones de novo y en el 47,1% de las lesiones que se habían sometido previamente a una intervención quirúrgica. El grado de visibilidad fue de 3 en el 83,1% de las lesiones de novo y en el 52,9% de las lesiones reintervenidas. La cronología de las lesiones a estudio sí que se ha asociado a una diferencia significativa en el grado de visibilidad de las mismas ($p = 0,008$) (Tabla 23).

Tabla 23: Cronología de las lesiones y grado de visibilidad

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,103 ^a	1	,008	
Razón de verosimilitud	5,490	1	,019	
Prueba exacta de Fisher				,020
Asociación lineal por lineal	6,307	1	,008	
N de casos válidos	88			

En aquellas lesiones de estirpe glial ($n = 65$, 73,9%) hemos valorado además si la inmunohistoquímica y las características moleculares de los tumores tenían algún

impacto en el grado de visualización tumoral o diferenciación de los bordes de las lesiones:

1. Mutación de IDH-1/ IDH-2: El grado de visibilidad fue de 2 en el 21,1% de las lesiones gliales con mutación de IDH y en el 33,3% de las lesiones gliales con IDH “wild-type”. El grado de visibilidad fue de 3 en el 78,9% de las lesiones con mutación de IDH y en el 66,7% de las lesiones con IDH “wild-type”. La mutación del IDH no se asoció de manera significativa al grado de visibilidad de las lesiones ($p = 0,267$) (Tabla 24).

Tabla 24: Mutación IDH1/ IDH2 y grado de visibilidad

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,233 ^a	1	,267	
Razón de verosimilitud	1,220	1	,269	
Prueba exacta de Fisher				,391
Asociación lineal por lineal	1,214	1	,271	
N de casos válidos	65			

2. Mutación del gen p53: El grado de visibilidad fue 2 en el 24,3% de las lesiones sin mutación del gen p53 y en el 28,6% de las lesiones con el gen p53 mutado. El grado de visibilidad fue de 3 en el 75,7% de las lesiones sin mutación del p53 y en el 71,4% de las lesiones con mutación del p53. No ha habido una asociación estadísticamente significativa entre la mutación de p53 y el grado de visibilidad tumoral ($p = 0,700$) (Tabla 25).

Tabla 25: Mutación del gen p53 y grado de visibilidad

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,149 ^a	1	,700	
Razón de verosimilitud	,148	1	,700	
Prueba exacta de Fisher				,779
Asociación lineal por lineal	,147	1	,702	
N de casos válidos	65			

3. Metilación del promotor MGMT: El grado de visibilidad fue de 2 en el 27,3% de las lesiones sin metilación de MGMT y en el 23,8% de lesiones con MGMT metilado. El grado de visibilidad fue de 3 en el 72,7% de las lesiones sin metilación del gen MGMT y en el 76,2% de lesiones con metilación de MGMT. En nuestro estudio, la metilación de MGMT no se ha asociado de manera significativa al grado de visibilidad de las lesiones ($p = 0,766$) (Tabla 26).

Tabla 26: Metilación de MGMT y grado de visibilidad

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,088 ^a	1	,766	
Razón de verosimilitud	,089	1	,765	
Prueba exacta de Fisher				1,000
Asociación lineal por lineal	,087	1	,768	
N de casos válidos	65			

4. Codeleción de 1p/19q: El 28,6% de las lesiones sin codeleción 1p/19q y el 11,1% de las lesiones con codeleción 1p/19q presentaron un grado de visibilidad 2, mientras

que el 71,4% de las lesiones sin codeleción 1p/19q y el 88,9% de las lesiones sin codeleción presentaron un grado de visibilidad 3. La codeleción 1p/19q tampoco se asoció de manera significativa al grado de visibilidad de las lesiones gliales a estudio ($p = 0,269$) (Tabla 27).

Tabla 27: Codeleción de 1p/19q y grado de visibilidad

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,224 ^a	1	,269	
Razón de verosimilitud	1,421	1	,233	
Prueba exacta de Fisher				,426
Asociación lineal por lineal	1,205	1	,272	
N de casos válidos	65			

5. Índice de expresión de Ki-67: Basándonos en estudios publicados previamente en la literatura, hemos dividido las lesiones en dos grupos: aquellas con un índice de expresión de ki-67 inferior al 15% y aquellas con un índice superior o igual al 15%.⁹⁹ El 16,3% de las lesiones con un índice de expresión de Ki-67 inferior al 15% y el 45,5% de las lesiones con un índice de ki-67 superior al 15% presentaron un grado de visibilidad 2. El 83,7% de las lesiones con un índice de expresión de Ki-67 inferior al 15% y el 54,5% de las lesiones con un índice de ki-67 superior al 15% presentaron un grado de visibilidad 3. El índice de expresión de ki-67 si que se ha asociado significativamente a la visibilidad de las lesiones ($p = 0,011$) (Tabla 28).

Tabla 28: Ki-67 y grado de visibilidad

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,414 ^a	1	,011	
Razón de verosimilitud	6,182	1	,025	
Prueba exacta de Fisher				,017
Asociación lineal por lineal	6,316	1	,012	
N de casos válidos	65			

5.2.4 Estudio volumétrico tumoral con el ecógrafo

Los volúmenes tumorales de las 88 lesiones a estudio, así como los volúmenes de los restos tumorales, se han calculado empleando las medidas de un elipsoide a partir de la ecografía intraoperatoria y se encuentran registrados en el Apéndice, Tablas 62 y 63. El volumen tumoral medio fue de 26,3 (0,4-211,5) cm³. En 19 casos la resección tumoral no fue completa con las imágenes ecográficas debido a que parte del tumor estaba localizado en un área elocuente. El volumen medio de los restos tumorales fue de 4,4 (0,01-63,6) cm³.

5.2.5 Detección de restos tumorales con la ecografía

En 19 casos la resección tumoral final no fue completa empleando las imágenes de ecografía (21,6%), mientras que con la resonancia magnética postoperatoria se evidenciaron restos tumorales en 21 casos (23,8%). Por lo tanto, si comparamos la ecografía intraoperatoria con la resonancia magnética, considerada como técnica “gold estándar” para visualizar restos tumorales, la ecografía ha presentado una sensibilidad del 90,5% y una especificidad del 100% para detectar restos tumorales ($p < 0,001$) (Tablas 29 y 30). Así mismo, el valor predictivo positivo de la ecografía fue del 100%, y el valor

predictivo negativo del 97,1%. Con un porcentaje de verdaderos positivos del 21,6% y de verdaderos negativos del 76,1%, la precisión global de la ecografía fue del 97,7%.

Tabla 29: Ecografía y detección de restos tumorales

			Restos tumorales con RM		Total
			No	Si	
Restos tumorales con ecografía	No	Recuento	67	2	69
		% dentro de RM	100,0%	9,5%	78,4%
	Si	Recuento	0	19	19
		% dentro de RM	0,0%	90,5%	21,6%
Total		Recuento	67	21	88
		% dentro de RM	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 30: Ecografía y detección de restos tumorales

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	77,311 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	72,059	1	,000		
Razón de verosimilitud	78,607	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	76,433	1	,000		
N de casos válidos	88				

5.2.6 Detección con la ecografía de restos tumorales imprevistos

En 8 (11,6%) de los 69 casos en los que se creía que la resección tumoral había sido completa combinando el microscopio con la navegación se detectaron restos tumorales con la ecografía intraoperatoria, reseccándose dichos restos posteriormente de forma

RESULTADOS

satisfactoria (no habiendo evidencia de restos tumorales en la resonancia magnética de control postoperatoria). La combinación del microscopio con la navegación presentó una sensibilidad del 65,5% para detectar restos tumorales (Tabla 31), mientras que la sensibilidad de la ecografía para detectar restos tumorales cuando la resección parecía macroscópicamente completa fue del 93,1% (Tabla 32). Por lo tanto, la ecografía presentó una sensibilidad un 27,6% mayor que la inspección microscópica a la hora de detectar restos tumorales ($p = 0,008$) (Tabla 33), y nos permitió reducir el porcentaje de falsos negativos del 11,4% (10 casos) al 2,3% (2 casos).

Tabla 31: Detección de restos tumorales con microscopio y neuronavegación

			Restos tumorales		Total
			No	Si	
Detección restos tumorales microscopio + navegación	No	Recuento	59	10	69
		% dentro de Restos	100,0%	34,5%	78,4%
	Si	Recuento	0	19	19
		% dentro de Restos	0,0%	65,5%	21,6%
Total		Recuento	59	29	88
		% dentro de Restos	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 32: Detección de restos tumorales con la ecografía

			Restos tumorales		Total
			No	Si	
Detección restos tumorales ecografía	No	Recuento	59	2	61
		% dentro de Restos	100,0%	6,9%	69,3%
	Si	Recuento	0	27	27
		% dentro de Restos	0,0%	93,1%	30,7%
Total		Recuento	59	29	88
		% dentro de Restos	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 33: Sensibilidad de la ecografía y determinación visual de restos tumorales

Ponderación	Valor	Significación exacta (bilateral)
Prueba de McNemar		,008 ^a
N de casos válidos	88	

5.2.7 Utilización de otras técnicas intraoperatorias

En 73 casos la cirugía se llevo a cabo con el paciente dormido (86,9%), mientras que en los 9 casos restantes la resección quirúrgica fue realizada con el paciente despierto (13,1%). En los casos en los que se realizó la resección quirúrgica con el paciente dormido, en 63 lesiones se empleó monitorización neurofisiológica intraoperatoria (75%), mientras que en las 10 lesiones restantes (11,9%) no se realizó monitorización puesto que el tumor no se encontraba cerca de un área elocuente.

En un total de 28 gliomas de alto grado (31,8%) la resección tumoral estuvo guiada además por fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA). El porcentaje de resección tumoral calculado con la ecografía intraoperatoria (agrupado en 4 intervalos o “grados”: total o 100%, subtotal o mayor al 80%, parcial o del 80 al 40%, biopsia o inferior al 40%) fue el mismo que el estimado visualmente con la técnica 5-ALA en todos los casos (Tabla 34).

Tabla 34: Grado de resección tumoral con la ecografía y 5-ALA

Grado de resección	Ecografía intraoperatoria	5-ALA
Total (100%)	21 (75%)	21 (75%)
Subtotal (mayor al 80%)	6 (21,4%)	6 (21,4%)
Parcial (80-40%)	1 (3,6%)	1 (3,6%)
Biopsia (inferior al 40%)	0	0

RESULTADOS

Por lo tanto, la ecografía y el 5-ALA presentaron una concordancia perfecta y estadísticamente significativa en cuanto al grado de resección tumoral intraoperatorio objetivado con ambas técnicas (correlación de Spearman de 1,00 $p = 0,01$) (Tabla 35).

Tabla 35: Grado de resección tumoral con la ecografía y 5-ALA

		Grado de resección 5-ALA	
Rho de Spearman	Grado de resección ecografía	Coefficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	0,01
		N	28

El grado de resección objetivado con ambas técnicas coincidió con el grado de resección en la resonancia magnética postoperatoria en todos menos un caso (una segunda cirugía de glioblastoma multiforme) en los que la resección se catalogó como total con la ecografía y con el 5-ALA y se evidenciaron restos en la resonancia magnética de control (Figura 25).

Figura 25: Ejemplo de no concordancia en el grado de resección

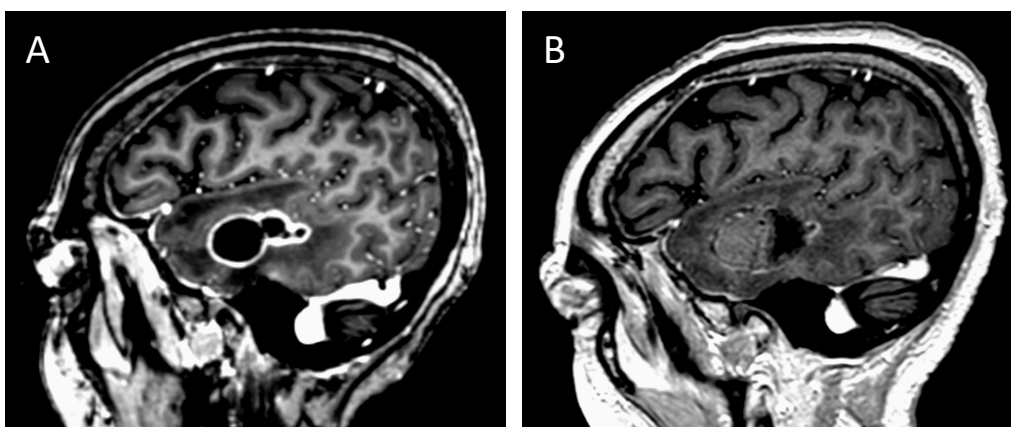


Figura 25. Tumor con grado de resección subtotal con la resonancia magnética que fue catalogado como resección total con la ecografía y el 5-ALA: **A:** Resonancia magnética preoperatoria, secuencia T1 con contraste, corte sagital en el que se muestra una recidiva de glioblastoma multiforme

Figura 25 (continuación). Multilobulado a nivel temporal izquierdo. **B:** Resonancia magnética postoperatoria, secuencia T1 con contraste, corte sagital en el que se evidencian restos tumorales en la parte posterior de la cavidad de resección.

Además, hemos valorado si la utilización del 5-ALA tuvo un efecto significativo en la extensión de la resección tumoral. Para ello hemos comparando de forma cuantitativa los porcentajes de resección y de forma cualitativa los grados de resección de los gliomas de alto grado histológico en los que se empleo 5-ALA (n = 28) con los gliomas de alto grado histológico en los que la cirugía estuvo únicamente guiada por ecografía neuronavegada (n = 24) (Tabla 36). El uso del 5-ALA no se asoció a una diferencia significativa del porcentaje de resección (96,9% en los pacientes en los que se usó el 5-ALA vs 96,7% en los que no, p = 0,717) ni del grado de resección tumoral (0,670) (Tabla 37).

Tabla 36: Extensión de la resección con RM y 5-ALA

	5-ALA	N	Rango promedio	Suma de Rangos
Grado de resección RM	No	24	27,17	652,00
	Si	28	25,93	726,00
	Total	52		
Porcentaje de resección RM	No	24	25,71	617,00
	Si	28	27,18	761,00
	Total	52		

Tabla 37: Extensión de la resección y 5-ALA

	Grados de resección	Porcentajes de resección
Mann-Whitney U	320,000	317,000
Wilcoxon W	726,000	617,000
Z	-,363	-,427
Significación asintótica (bilateral)	,717	,670

5.2.8 Complicaciones intraoperatorias y anestésicas

4 pacientes (4,8% IC 95% 0,2-9,2%) desarrollaron crisis comiciales durante la estimulación cortical intraoperatoria (técnica necesaria para la monitorización neurofisiológica durante la resección de las lesiones cerebrales en áreas elocuentes).

En un caso la cirugía estaba planificada para realizarse con el paciente despierto pero tuvo que realizarse finalmente con el paciente dormido debido a que la saturación de oxígeno en decúbito lateral era insuficiente.

En ningún caso hemos observado complicaciones asociadas al uso de la ecografía intraoperatoria (0% IC 95% 0,0-2,9%).

5.3 VARIABLES DE RESULTADO

5.3.1 Comparación del estudio volumétrico tumoral

Los volúmenes de las lesiones a estudio calculados empleando la fórmula para el volumen de un elipsoide a partir de la ecografía intraoperatoria (26,3 cm³) se han comparado con los volúmenes tumorales calculados de dos formas diferentes a partir de la resonancia magnética cerebral preoperatoria: creando un objeto 3D con el programa Osirix® (24,9 cm³) (1,4 cm³ de media mayores que los de obtenidos con la resonancia magnética, p = 0,009) y aplicando la fórmula para el volumen de un elipsoide (24,6 cm³) (1,7 cm³ de media mayores que los obtenidos con la resonancia magnética, p = 0,005). Para responder a la pregunta de si las dos formas de medir los volúmenes tumorales se pueden considerar similares, hemos calculado los siguientes coeficientes:

1. El coeficiente de fiabilidad **Alfa de Cronbach** (consistencia interna) entre los volúmenes tumorales calculados a partir de la ecografía y de la resonancia magnética mediante un objeto 3D fue de 0,994, indicando una fiabilidad o

consistencia casi perfecta. El coeficiente de fiabilidad Alfa de Cronbach (consistencia interna) entre los volúmenes tumorales calculados a partir de la ecografía y de la resonancia magnética mediante la fórmula de un elipsoide fue de 0,993, indicando de nuevo una fiabilidad o consistencia casi perfecta.

2. El coeficiente de correlación intraclassa (ICC) entre la ecografía y la resonancia magnética (objeto 3D) fue de 0,988 ($p < 0,001$) (Tabla 38), indicando una consistencia o acuerdo casi absoluto. El coeficiente de correlación intraclassa (ICC) entre la ecografía y la resonancia magnética (fórmula elipsoide) fue de 0,985 ($p < 0,001$) (Tabla 39), indicando de nuevo una consistencia o acuerdo casi absoluto.

Tabla 38: Coeficiente de correlación intraclassa

	Correlación intraclassa ^b	95% de intervalo de confianza		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig
Medidas únicas	,988 ^a	,982	,992	165,722	87	87	,000
Medidas promedio	,994 ^c	,991	,996	165,722	87	87	,000

Tabla 39: Coeficiente de correlación intraclassa

	Correlación intraclassa ^b	95% de intervalo de confianza		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig
Medidas únicas	,985 ^a	,978	,990	135,582	87	87	,000
Medidas promedio	,993 ^c	,989	,995	135,582	87	87	,000

3. El coeficiente de correlación de **Pearson** entre la ecografía y la resonancia magnética (objeto 3D) fue de 0,989 ($p < 0,001$), indicando una correlación positiva y casi perfecta. El coeficiente de correlación de Pearson entre la ecografía y la resonancia magnética (fórmula elipsoide) fue de 0,986 ($p < 0,001$), indicando de

RESULTADOS

nuevo una correlación positiva y casi perfecta. En los **Gráficos de correlación** de los volúmenes tumorales calculados a partir de la resonancia magnética con los volúmenes calculados con la ecografía podemos observar una fuerte asociación lineal positiva tanto entre los volúmenes tumorales calculados con la ecografía y los volúmenes calculados con la resonancia creando un objeto 3D (Gráfico 9) como con la ecografía y la resonancia magnética empleando la fórmula de un elipsoide (Gráfico 10).

Gráfico 9: Gráfico de correlación

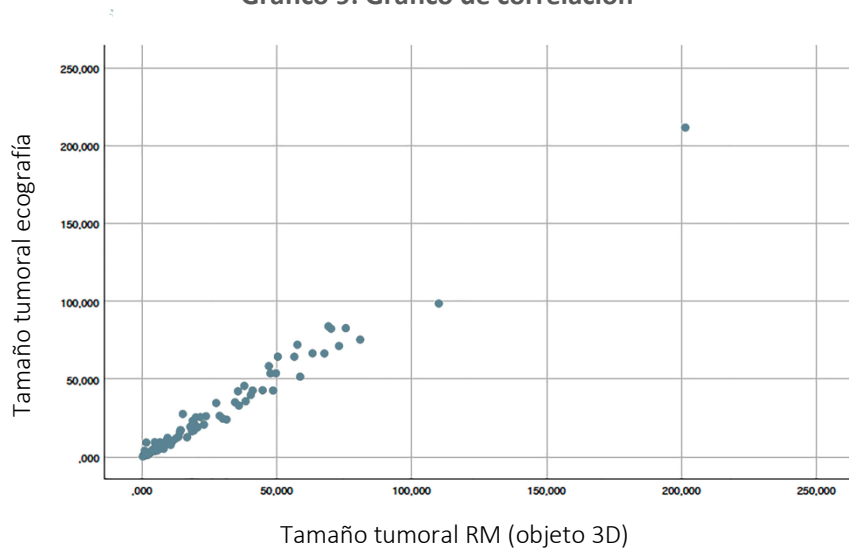
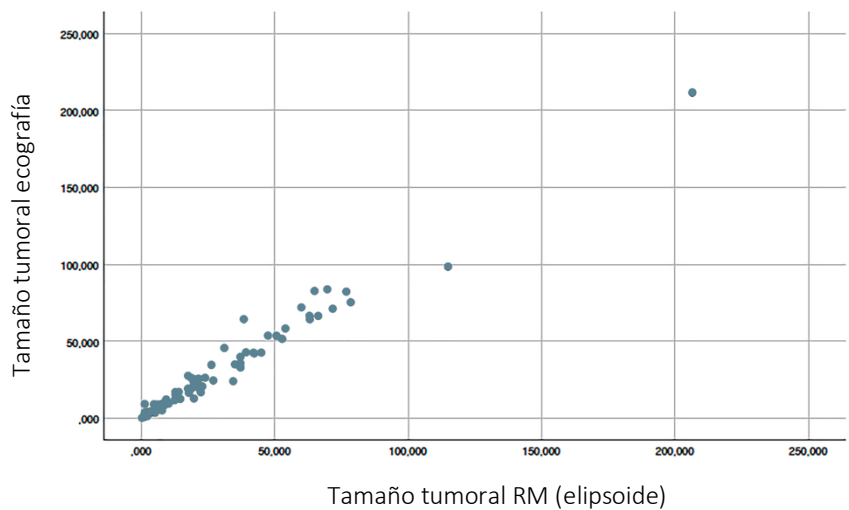


Gráfico 10: Gráfico de correlación



5.3.2 Comparación del grado de visibilidad tumoral

La comparación de los grados de visibilidad de las lesiones a estudio con la ecografía intraoperatoria y con la resonancia magnética preoperatoria se encuentra registrada en la Tabla 40. La asociación de los grados de visibilidad obtenidos con ambas técnicas fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabla 41). Tan solo una lesión en la que el grado de visibilidad fue 2 con la resonancia magnética se visualizó mejor con la ecografía (una metástasis de adenocarcinoma de mama localizada a nivel temporal).

Tabla 40: Comparación del grado de visibilidad tumoral

			Grado visibilidad		Total
			RM		
			2	3	
Grado visibilidad ecografía	2	Recuento	6	14	20
		% dentro de RM	85,7%	17,3%	22,7%
	3	Recuento	1	67	68
		% dentro de RM	14,3%	82,7%	77,3%
Total		Recuento	7	81	88
		% dentro de RM	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 41: Comparación del grado de visibilidad tumoral

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	17,180 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	13,504	1	,000		
Razón de verosimilitud	14,009	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	16,985	1	,000		
N de casos válidos	88				

RESULTADOS

Considerando la resonancia magnética preoperatoria como técnica “gold estándar” para visualizar las lesiones cerebrales, la sensibilidad de la ecografía para visualizar tumores de manera óptima fue del 82,7% y la especificidad del 85,7%. ($p < 0,001$) (Tabla 40). Así mismo, el valor predictivo positivo obtenido fue del 98.5% y el valor predictivo negativo fue del 30%. Con un total de verdaderos negativos del 6,8% y un 76.1% de verdaderos positivos, la precisión global de la ecografía para visualizar tumores de forma óptima fue de un 82,9%.

5.3.3 Estudio volumétrico de los restos tumorales con la resonancia magnética cerebral postoperatoria

Los volúmenes de los restos tumorales de las lesiones a estudio, calculados de dos formas diferentes a partir de la resonancia magnética cerebral postoperatoria (creando un objeto 3D con el programa Osirix® y aplicando la fórmula para el volumen de un elipsoide), se encuentran registrados en el Apéndice, Tabla 63. El volumen medio de los restos tumorales creando un objeto 3D fue de 4,3 (0,1-71,4) cm^3 y de 4,3 (0,1-70,7) cm^3 usando la fórmula de un elipsoide ($p = 0,359$). Para responder a la pregunta de si las dos formas de medir los volúmenes de los restos tumorales se pueden considerar similares, hemos calculado los siguientes coeficientes:

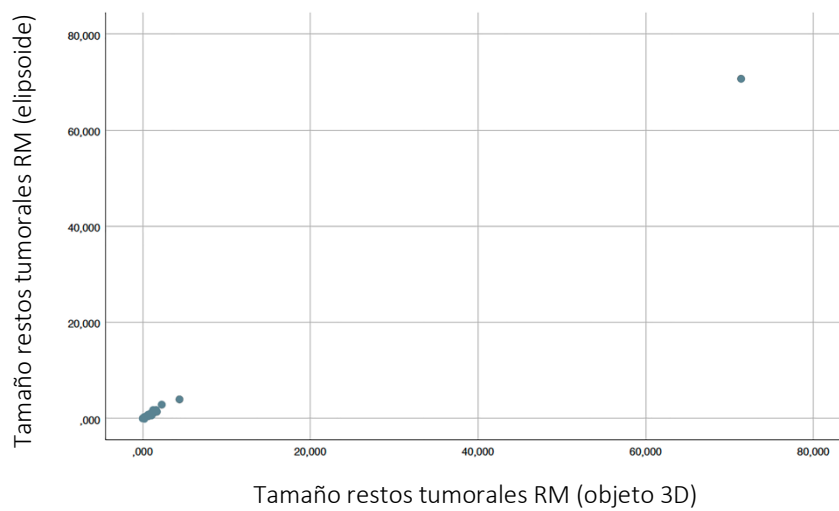
1. El coeficiente de fiabilidad **Alfa de Cronbach** (consistencia interna) entre los volúmenes de los restos tumorales calculados a partir de la resonancia magnética mediante las dos formas fue de 1,000, indicando una fiabilidad o consistencia perfecta.
2. El coeficiente de correlación intraclase (ICC) fue de 1,000 ($p < 0,001$), indicando una consistencia o acuerdo absoluto (Tabla 42).

Tabla 42: Coeficiente de correlación intraclase

	Correlación intraclase ^b	95% de intervalo de confianza		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig
Medidas únicas	1,000 ^a	1,000	1,000	12043,937	20	20	,000
Medidas promedio	1,000 ^c	1,000	1,000	12043,937	20	20	,000

- El coeficiente de correlación de **Pearson** fue de 1,000 ($p < 0,001$), indicando una correlación positiva y perfecta. En el **Gráfico de correlación** de los tamaños de los restos tumorales calculados a partir de la resonancia magnética mediante las dos formas podemos observar una fuerte asociación lineal positiva entre los volúmenes de los restos tumorales calculados mediante las dos fórmulas (Gráfico 11).

Gráfico 11: Gráfico de correlación



5.3.4 Comparación del estudio volumétrico de los restos tumorales

Los volúmenes de los restos tumorales a estudio calculados empleando la fórmula del

RESULTADOS

volumen de un elipsoide a partir de la ecografía intraoperatoria (4,4 cm³) se han comparado con los volúmenes de los restos tumorales calculados de dos formas diferentes a partir de la resonancia magnética cerebral postoperatoria: creando un objeto 3D con el programa Osirix® (4,3 cm³, p = 0,402) aplicando la fórmula de un elipsoide (4,3 cm³, p = 0,591). Para responder a la pregunta de si las dos formas de medir los volúmenes de los restos tumorales se pueden considerar similares, hemos calculado los siguientes coeficientes:

1. El coeficiente de fiabilidad **Alfa de Cronbach** (consistencia interna) entre los volúmenes de los restos tumorales calculados a partir de la ecografía y de la resonancia magnética mediante un objeto 3D fue de 0,996, indicando una fiabilidad o consistencia casi perfecta. El coeficiente de fiabilidad Alfa de Cronbach (consistencia interna) entre los volúmenes de los restos tumorales calculados a partir de la ecografía y de la resonancia magnética mediante la fórmula de un elipsoide fue también de 0,996.
2. El coeficiente de correlación intraclase (**ICC**) entre la ecografía y la resonancia magnética (objeto 3D) fue de 0,992 (p < 0,001) (Tabla 43), indicando una consistencia o acuerdo casi absoluto. El coeficiente de correlación intraclase (ICC) entre la ecografía y la resonancia magnética (fórmula elipsoide) fue de 0,993 (p < 0,001), indicando una consistencia o acuerdo de nuevo casi absoluto (Tabla 44).

Tabla 43: Coeficiente de correlación intraclase

	Correlación intraclase ^b	95% de intervalo de confianza		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig
Medidas únicas	,992 ^a	,980	,997	252,218	18	18	,000
Medidas promedio	,996 ^c	,990	,998	252,218	18	18	,000

Tabla 44: Coeficiente de correlación intraclase

	Correlación intraclase ^b	95% de intervalo de confianza		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig
Medidas únicas	,993 ^a	,981	,997	277,021	18	18	,000
Medidas promedio	,996 ^c	,991	,999	277,021	18	18	,000

3. El coeficiente de correlación de **Pearson** entre la ecografía y la resonancia magnética (objeto 3D) fue de 0,999 ($p < 0,001$), indicando una correlación positiva y casi perfecta. El coeficiente de correlación de Pearson entre la ecografía y la resonancia magnética (fórmula de un elipsoide) fue de 0,998 ($p < 0,001$), indicando de nuevo una correlación positiva y casi perfecta. En los **Gráficos de correlación** de los tamaños de los restos tumorales calculados a partir de la resonancia magnética y la ecografía podemos ver como ha existido una fuerte asociación lineal positiva tanto entre los volúmenes calculados con la resonancia magnética (objeto 3D) y la ecografía (Gráfico 12), como entre los volúmenes de la resonancia magnética mediante la fórmula de un elipsoide y la ecografía (Gráfico 13).

Gráfico 12: Gráfico de correlación

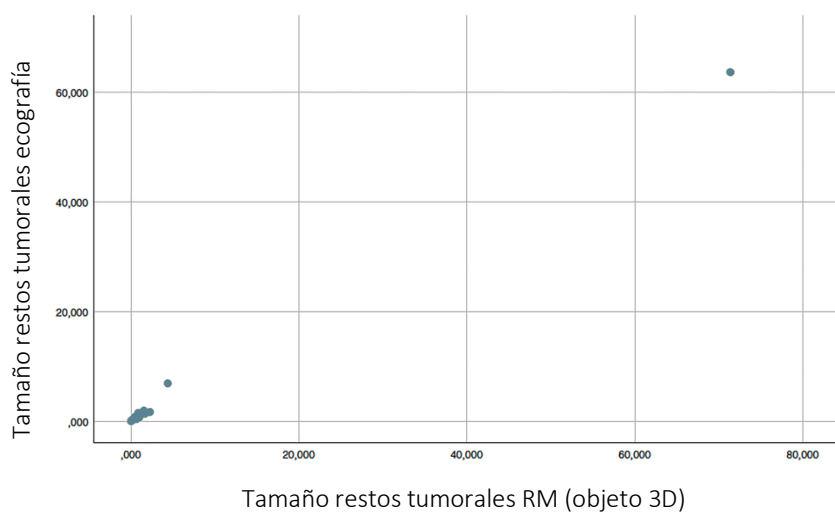
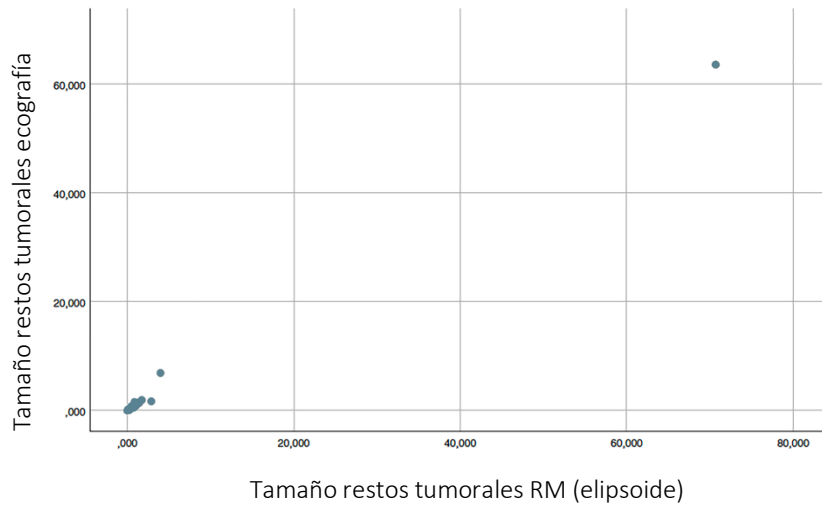


Gráfico 13: Gráfico de correlación



4. **Gráfico Bland-Altman** de los tamaños de los restos tumorales calculados a partir de la resonancia magnética y la ecografía. Este tipo de gráfico enfrenta la diferencia entre dos medidas (volúmenes calculados con la resonancia magnética y ecografía) con el promedio de ambas, permitiéndonos estudiar la fiabilidad de las medidas obtenidas con la ecografía. En los gráficos 14 y 15 podemos observar como las diferencias entre las mediciones con ambas técnicas está en torno a 0, prácticamente no existiendo valores que se escapen de los límites de concordancia.

Gráfico 14: Gráfico Bland-Altman ecografía-RM (objeto 3D)

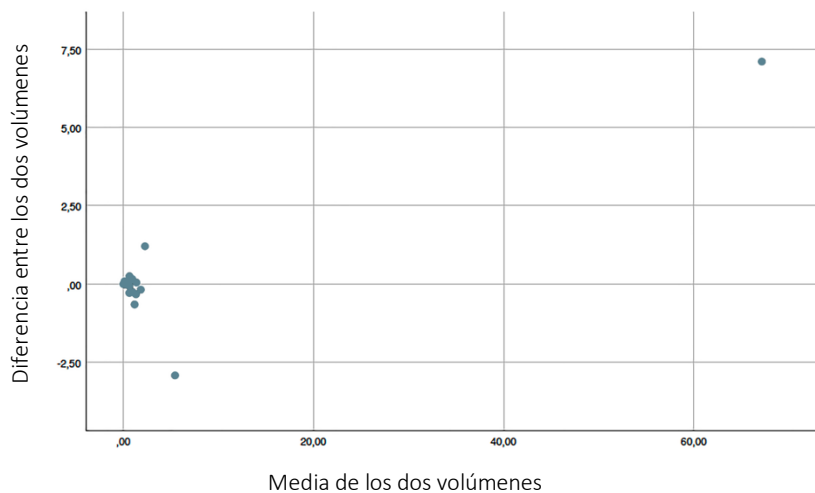
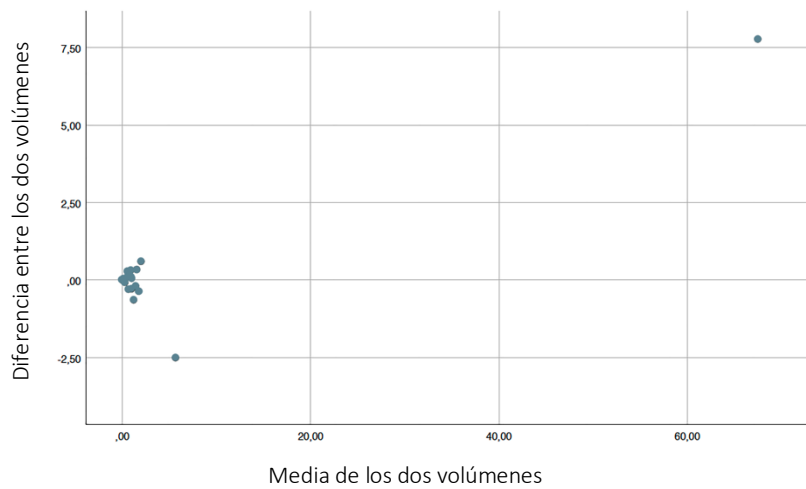


Gráfico 15: Gráfico Bland-Altman ecografía-RM (fórmula elipsoide)

5.3.5 Porcentajes de resección quirúrgica

Los porcentajes de resección quirúrgica obtenidos a partir de los volúmenes calculados con la ecografía y con la resonancia magnética se encuentran registrados en el Apéndice, Tabla 63. El porcentaje de resección quirúrgica medio calculado con la ecografía fue de 98,3% (58,9-100,0%) y el calculado a partir de las imágenes de resonancia magnética pre y postoperatorias empleando los volúmenes obtenidos mediante segmentación manual de imágenes fue de 97,6% (58,6-100%) ($p = 0,207$). Para responder a la pregunta de si los porcentajes de resección tumoral calculados a partir de las dos técnicas se pueden considerar similares, hemos calculado los siguientes coeficientes:

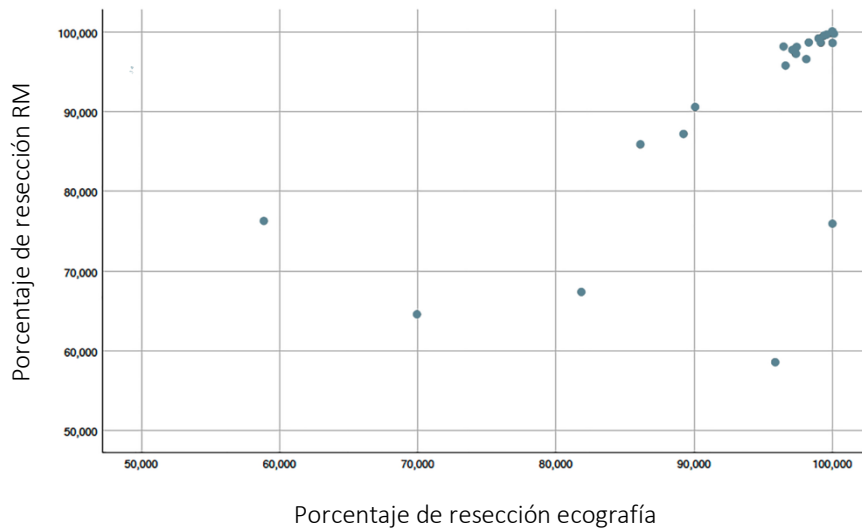
1. El coeficiente de fiabilidad **Alfa de Cronbach** (consistencia interna) entre los porcentajes de resección calculados a partir de la ecografía y de la resonancia magnética fue de 0,825, indicando una buena fiabilidad o consistencia.
2. El coeficiente de correlación intraclassa (**ICC**) fue de 0,702 ($p < 0,001$), indicando buena consistencia o acuerdo (Tabla 45).

Tabla 45: Coeficiente de correlación intraclase

	Correlación intraclase ^b	95% de intervalo de confianza		Prueba F con valor verdadero 0			
		Límite inferior	Límite superior	Valor	gl1	gl2	Sig
Medidas únicas	,702 ^a	,578	,794	5,710	87	87	,000
Medidas promedio	,825 ^c	,733	,885	5,710	87	87	,000

3. El coeficiente de correlación de **Pearson** fue de 0,723 ($p < 0,001$), indicando una buena correlación positiva. En el **Gráfico de correlación** de los porcentajes de resección calculados a partir de la ecografía y de la resonancia magnética podemos observar como existe una clara asociación positiva lineal entre los resultados obtenidos con ambas técnicas (Gráfico 16).

Gráfico 16: Gráfico de correlación



5.3.6 Grados de resección quirúrgica

Dado que la mayoría de los estudios disponibles en la literatura expresan los porcentajes de resección agrupados en intervalos o “grados” hemos comparado también los grados

de resección obtenidos con la ecografía y con la resonancia magnética para ayudar a validar la interpretación de nuestros resultados. La resección ha sido total o del 100% en 69 casos (78,4%) con la ecografía y en 67 casos (76,1%) con la resonancia magnética, subtotal (o mayor del 80%) en 17 casos (19,3%) con ambas técnicas y parcial (del 80% al 40%) en 2 casos (2,3%) con la ecografía y en 4 casos (4,5%) con la resonancia magnética (Tabla 46). No hemos tenido ninguna resección inferior al 40%. La concordancia entre los grados de resección obtenidos entre ambas técnicas ha sido prácticamente perfecta con un coeficiente Kappa de 0,913 ($p < 0,001$) (Tabla 47).

Tabla 46: Comparación de grados de resección

		Grado de resección RM			Total	
		1	2	3		
Grado de resección ecografía	1	Recuento	67	2	0	69
		% del total	76,1%	2,3%	0,0%	78,4%
	2	Recuento	0	15	2	17
		% del total	0,0%	17,0%	2,3%	19,3%
	3	Recuento	0	0	2	2
		% del total	0,0%	0,0%	2,3%	2,3%
Total	Recuento	67	17	4	88	
	% del total	76,1%	19,3%	4,5%	100,0%	

Tabla 47: Comparación de grados de resección

Ponderación	Kappa	Error estándar asintótico	Z	Sig.	Intervalo de confianza asintótico de 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Cuadrática	,913	,040	8,672	,000	,835	,992

Por lo tanto, la capacidad para determinar si la resección tumoral ha sido completa o del 100% ha sido muy similar entre ambas técnicas: (78,4%) con la ecografía y (76,1%) con la

RESULTADOS

resonancia magnética ($p < 0,001$) (Tablas 48 y 49).

Tabla 48: Comparación de resección completa

			Resección completa con RM		Total
			No	Si	
Resección completa con ecografía	No	Recuento	19	0	19
		% dentro de RM	90,5,1%	0,0%	21,6%
	Si	Recuento	2	67	69
		% dentro de RM	9,5%	21,6%	78,4%
Total		Recuento	21	67	88
		% dentro de RM	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 49: Comparación de resección completa

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	77,311 ^a	1	,000		
Corrección de continuidad ^b	72,059	1	,000		
Razón de verosimilitud	78,607	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	76,433	1	,000		
N de casos válidos	88				

5.4 VARIABLES DE SEGUIMIENTO

5.4.1 Complicaciones postoperatorias

Un total de 8 pacientes presentaron complicaciones postoperatorias (9,5% IC 95% 3,2-15,8%):

- 5 pacientes tuvieron complicaciones infecciosas (5,9%): Un paciente presentó una neumonía nosocomial, un paciente tuvo una sobreinfección de la neoplasia primaria de pulmón, dos pacientes desarrollaron un empiema epidural, requiriendo drenaje quirúrgico y antibioterapia, y otro paciente presentó un absceso cerebral con hidrocefalia asociada requiriendo drenaje quirúrgico del absceso y retirada del colgajo óseo. 0,095

3 pacientes presentaron complicaciones hemorrágicas (3,6 %): un paciente presentó un sangrado del lecho quirúrgico que requirió reintervención quirúrgica con retirada del colgajo óseo por hipertensión intracraneal asociada, un paciente presentó un hematoma subdural e intraparenquimatoso tras la resección de un tumor talámico de alto grado de malignidad, falleciendo eventualmente, y otro paciente presentó un sangrado del lecho quirúrgico con hipertensión intracraneal e hidrocefalia asociadas tras la resección de un tumor de alto grado con infiltración de ganglios de la base y del tercer ventrículo, falleciendo también en el postoperatorio inmediato.

5.4.2 Crisis epilépticas

De los 27 casos que presentaron crisis epilépticas preoperatoriamente, 26 mejoraron tras la cirugía, mientras que 1 paciente continuó presentando crisis a pesar de que la resección tumoral fue completa, tanto en la ecografía como en la resonancia magnética postoperatoria. Un paciente presentó crisis epilépticas simples de novo en el postoperatorio inmediato que se controlaron con levetiracetam, pudiéndose retirar

RESULTADOS

gradualmente la medicación antiepiléptica 6 meses tras la cirugía. 4 pacientes presentaron crisis otra vez durante el periodo de seguimiento debido a la recidiva de las lesiones intracraneales (dos pacientes tras 6 meses de la cirugía y dos pacientes tras 8 meses). En las siguientes tablas podemos objetivar la evolución de las crisis epilépticas tras la cirugía:

Tabla 50: Crisis epilépticas prequirúrgicas y postquirúrgicas

			Crisis epilépticas postquirúrgicas		Total
			No	Si	
Crisis epilépticas prequirúrgicas	No	Recuento	56	1	57
		% del total	66,7%	1,2%	67,9%
	Si	Recuento	26	1	27
		% del total	31,0%	1,2%	32,1%
Total		Recuento	82	2	84
		% del total	97,6%	2,4%	100,0%

Tabla 51: Crisis epilépticas prequirúrgicas y postquirúrgicas

Ponderación	Valor	Significación exacta (bilateral)
Prueba de McNemar		,000 ^a
N de casos válidos	84	

Al comparar las crisis epilépticas prequirúrgicas con las crisis tras la cirugía podemos observar que la resección quirúrgica de las lesiones, combinada con el tratamiento farmacológico, confirió a los pacientes un claro factor protector frente a presentar crisis epilépticas ($p < 0,001$).

5.4.3 Déficits neurológicos postoperatorio inmediato

Tras la intervención quirúrgica un total de 57 casos (67,9%) no presentaron ningún cambio en cuanto a los déficits neurológicos preoperatorios, siendo 9 de los cuales asintomáticos tanto pre como postoperatoriamente. De los 27 casos restantes, 18 casos (21,4%) empeoraron con respecto a los déficits neurológicos preoperatorios, mientras que 9 (10,7%) presentaron mejoría de los déficits preoperatorios.

5.4.4 Evolución de los déficits neurológicos a los 3 meses, 6 meses y al año

Durante el periodo de seguimiento, no teniendo en cuenta el empeoramiento de los déficits neurológicos previos o la aparición de nuevos déficits causados por la recidiva de las lesiones intracraneales o el crecimiento de restos tumorales, la evolución de los déficits neurológicos ha sido la siguiente:

- De los 57 casos que se mantuvieron estables en el postoperatorio inmediato, 29 (34,5%) no presentaron ningún cambio durante el periodo de seguimiento, 15 (17,9%) mejoraron progresivamente manteniendo déficits neurológicos residuales y 4 pacientes (4,8%) mejoraron progresivamente estando finalmente asintomáticos a los 6 meses de seguimiento. Los 9 pacientes (10,7%) asintomáticos preoperatoriamente se mantuvieron asintomáticos.

- De los 18 casos que empeoraron con respecto a los déficits neurológicos preoperatorios, 12 (14,3%) mejoraron progresivamente manteniendo déficits neurológicos residuales (4 de los cuales recuperaron el mismo estado neurológico preoperatorio en los días previos al alta hospitalaria), 3 (3,6%) mejoraron progresivamente encontrándose asintomáticos a los 6 meses, y 3 pacientes (3,6%) se mantuvieron sin cambios neurológicos.

5.4.5 Seguimiento y supervivencia

La media de seguimiento fue de 16,5 meses (0-39 meses). 0 correspondería a los 2 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato. Hemos tenido 3 pérdidas de seguimiento durante el estudio: dos pacientes a los seis meses de la intervención quirúrgica y un paciente al año de la cirugía (los tres con diagnóstico de glioblastoma multiforme).

Durante el seguimiento 35 pacientes presentaron progresión de la enfermedad cerebral o de la enfermedad sistémica de base (43,7%). En 26 casos la progresión tumoral ha llevado al fallecimiento del paciente, mientras que 4 pacientes se encuentran recibiendo cuidados paliativos actualmente, 2 pacientes han presentado buena evolución tras someterse a una segunda cirugía y están actualmente libres de enfermedad, y 1 paciente ha presentado estabilidad clínica con tratamientos oncológicos complementarios. 2 pacientes con progresión tumoral se perdieron durante el seguimiento.

En total han fallecido 29 pacientes (37,7%), 26 debido a la progresión de la lesión tumoral intracraneal o de la enfermedad sistémica, 2 debido a complicaciones postquirúrgicas hemorrágicas intracraneales (ambos tumores primarios de alto grado) y 1 paciente falleció debido a un fallo multiorgánico secundario a un episodio de colitis pseudomembranosa desarrollado dos meses tras la intervención quirúrgica (Tabla 52). La media de supervivencia se expresa en la Tabla 53 .

Tabla 52: Anatomía patológica de los pacientes que han fallecido

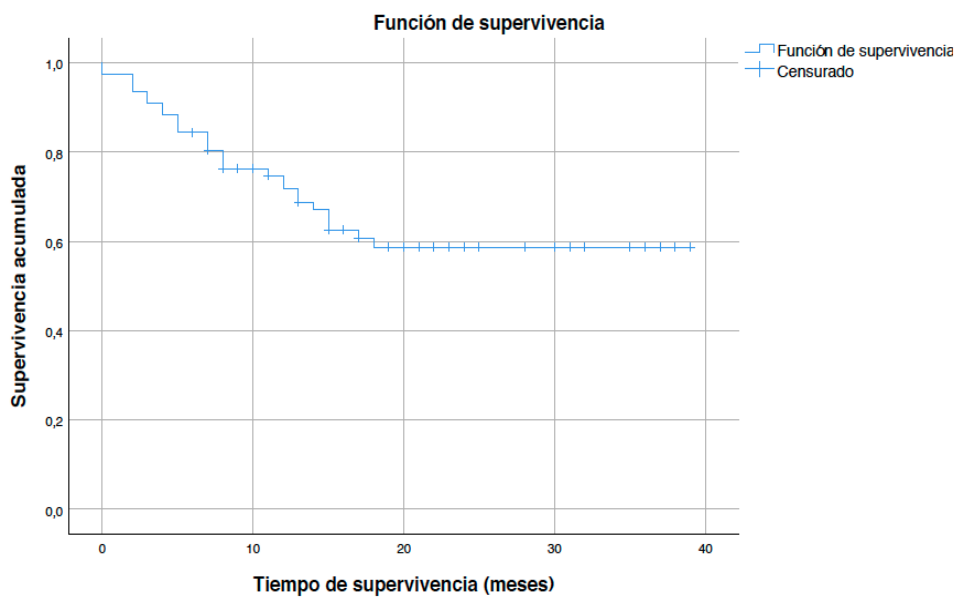
Histología de la lesión	Pacientes fallecidos (29)
Glioma grado IV	19 (65,5%)
Metástasis	8 (27,6%)
Otros primarios*	2 (6,9%)

*Otros primarios = carcinoma embrionario extragonadal y ependimoma anaplásico.

Tabla 53: Media del tiempo de supervivencia en meses

Media ^a			
Estimación	Error estándar	Intervalo de Confianza 95%	
		Límite inferior	Límite superior
26,471	1,827	22,889	30,053

Gráfico 17: Curva de supervivencia Kaplan-Meier



En el momento actual 48 pacientes (62,3%) siguen vivos, 43 de ellos sin signos de progresión tumoral (Tabla 54).

RESULTADOS

Tabla 54: Anatomía patológica de los pacientes que siguen con vida

Histología de la lesión	Pacientes vivos (48)
Glioma grado IV	24 (50%)
Metástasis	10 (20,8%)
Glioma grado II	7 (14,6%)
Glioma grado III	4 (8,3%)
Otros primarios*	3 (6,3%)

*Otros primarios = oligodendroglioma anaplásico , tumor neuroepitelial disembrionárico y ependimoma anaplásico.

Se ha realizado un análisis de los factores que podrían tener un impacto sobre la supervivencia de la muestra (edad, resección tumoral completa, lesión cerebral primaria o metastásica y grado de las lesiones cerebrales primarias):

1- Edad:

Tabla 55: Relación entre edad y supervivencia

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Edad (años)	,050	,017	8,892	1	,003	1,051

Ha existido una relación estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes y la supervivencia, siendo la supervivencia mayor en los pacientes de menor edad ($p = 0,003$).

2- Resección tumoral completa:

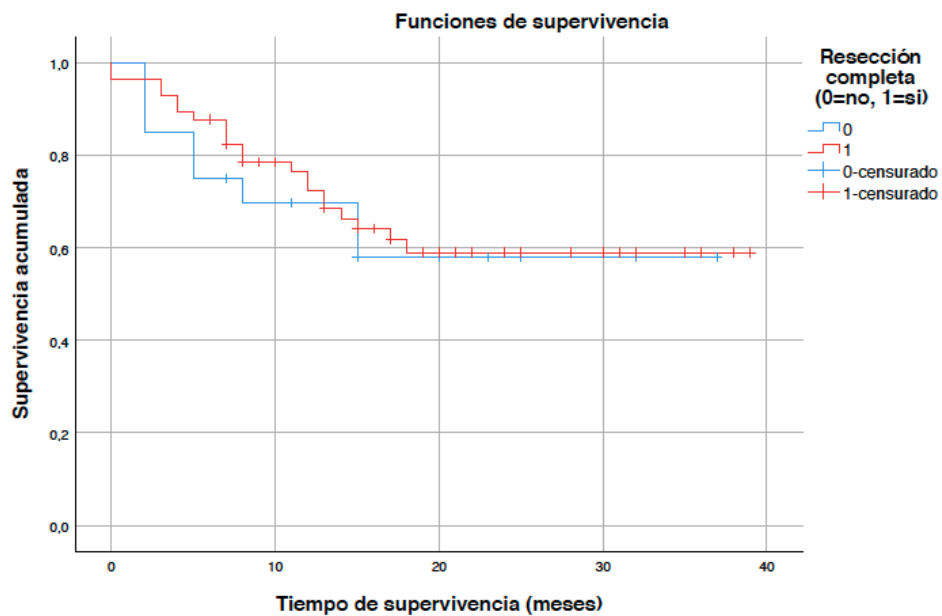
Tabla 56: Relación entre resección completa y supervivencia

Resección completa	Media ^a			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de Confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
No	24,443	3,461	17,660	31,225
Si	26,773	2,102	22,654	30,893
Global	26,471	1,827	22,889	30,053

Tabla 57: Relación entre resección completa y supervivencia

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,092	1	,762

Gráfico 18: Curva Kaplan-Meier resección completa - supervivencia



En nuestro estudio no ha existido una relación directa entre la resección completa y

RESULTADOS

la supervivencia ($p = 0,762$). En el Gráfico 18 podemos observar como las curvas se entrecruzan en varias ocasiones.

3- Tipo de lesión:

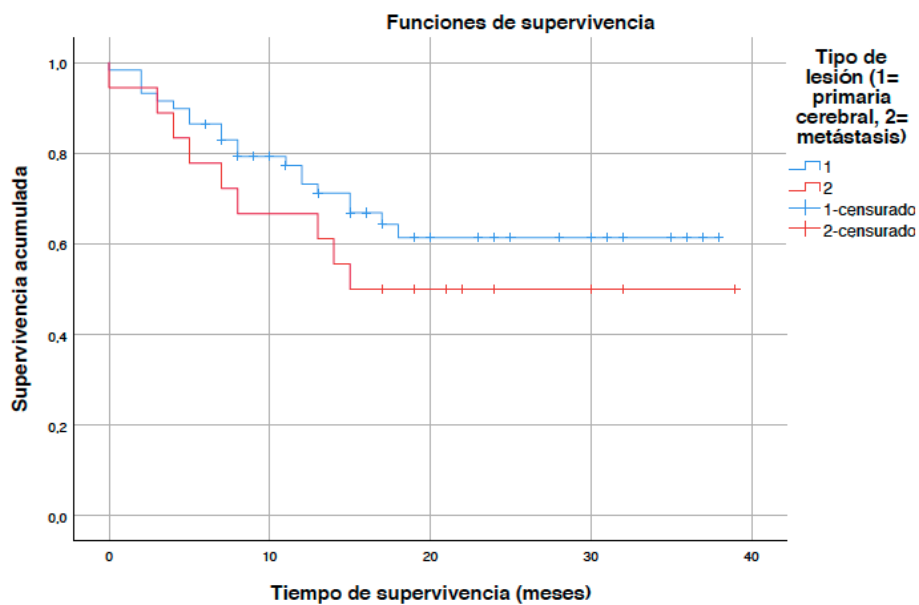
Tabla 58: Relación entre tipo de lesión y supervivencia

Tipo de lesión	Media ^a			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de Confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Cerebral primaria	26,822	2,011	22,881	30,763
Metástasis	23,333	3,785	15,914	30,752
Global	26,471	1,827	22,889	30,053

Tabla 59: Relación entre tipo de lesión y supervivencia

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,992	1	,319

Gráfico 19: Curva Kaplan-Meier tipo de lesión - supervivencia



No hemos encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre la supervivencia de los pacientes con metástasis y los pacientes con lesiones cerebrales primarias ($p = 0,319$), a pesar de la diferencia visual observada entre las dos curvas en el Gráfico 19.

4- Grado histológico las lesiones cerebrales primarias:

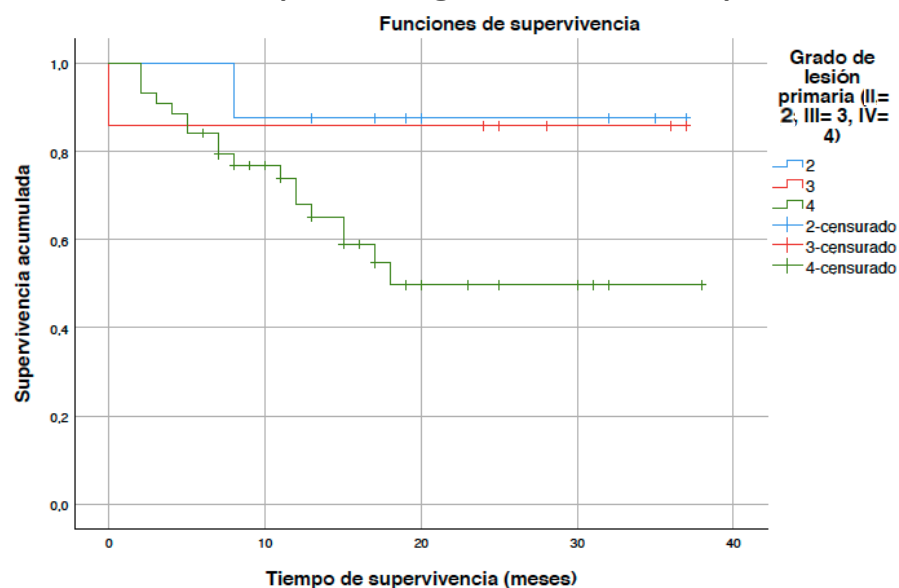
Tabla 60: Relación entre grado de la lesión y supervivencia

Grado de lesión primaria	Media ^a			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de Confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
II	33,375	3,391	26,729	40,021
III	31,714	4,894	22,123	41,306
IV	23,878	2,472	19,033	28,722
Global	26,822	2,011	22,881	30,763

Tabla 61: Relación entre grado de la lesión y supervivencia

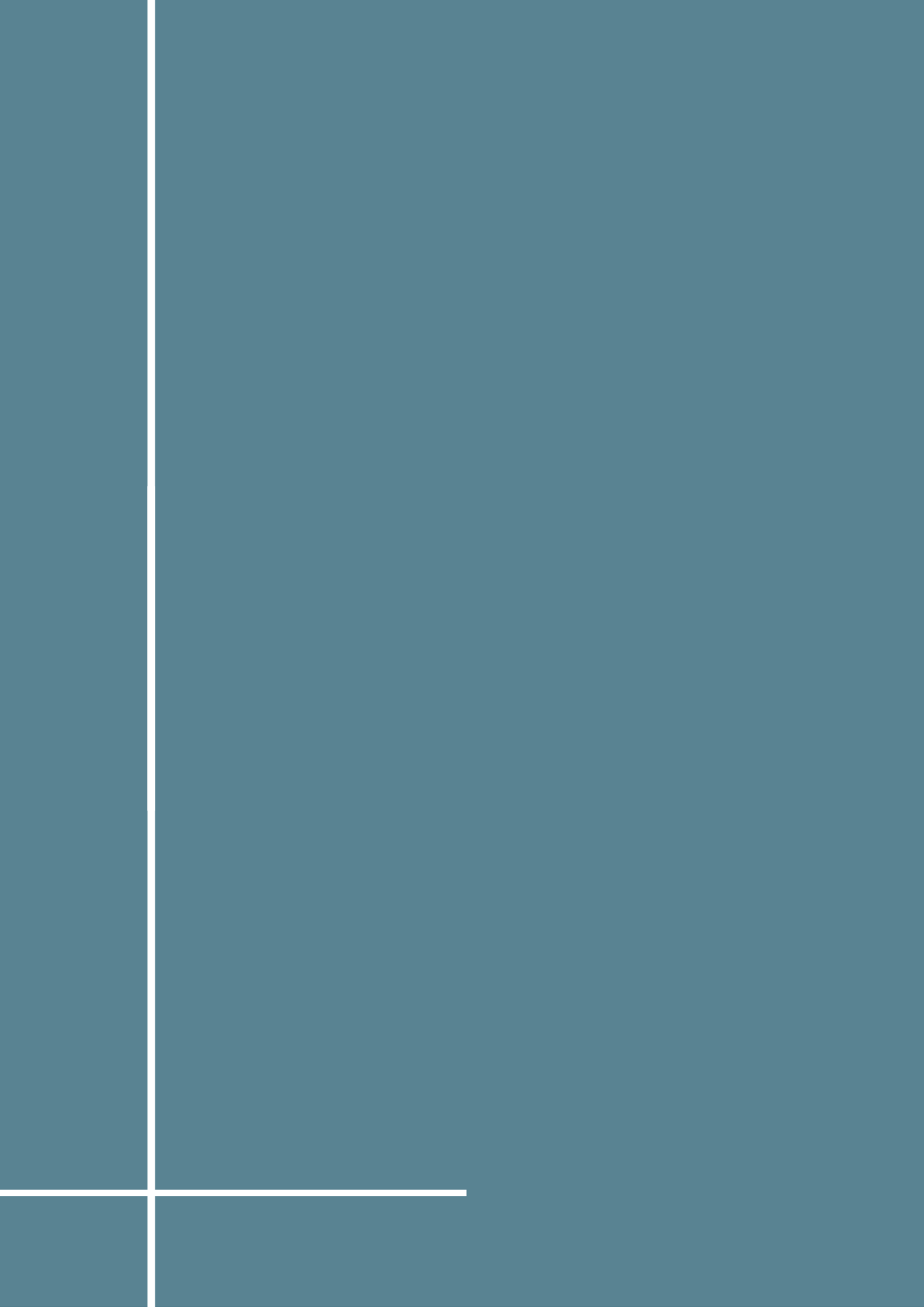
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,418	2	,110

Gráfico 20: Curva Kaplan-Meier grado de la lesión - supervivencia



RESULTADOS

Los pacientes con gliomas grado II sobrevivieron una media de 33,4 meses y los pacientes con gliomas grado III 31,7 meses, frente a los 23,9 meses de media de supervivencia de los pacientes con gliomas de grado IV. El Gráfico 20 muestra una clara diferencia visual entre las supervivencias de los pacientes con gliomas de grado IV versus grado III y II, pese a que no se haya alcanzado una significación estadística ($p = 0,110$).





6.DISCUSIÓN



Existe gran controversia en la literatura con respecto a cual es la efectividad real de las imágenes intraoperatorias y cuál de ellas es la más adecuada.⁸ Una forma objetiva de evaluar la efectividad de una técnica de imagen intraoperatoria es valorar su capacidad de visualizar las lesiones tumorales, calcular el tiempo quirúrgico que requiere su uso y estudiar su capacidad para detectar restos tumorales y estimar la extensión de resección quirúrgica. En nuestro conocimiento, esta es la serie de casos más larga descrita en la literatura hasta el momento actual que evalúa de forma prospectiva los resultados obtenidos con la ecografía intraoperatoria neuronavegada en la resección de tumores intra-axiales, analizando tanto la visibilidad como el volumen de las lesiones a estudio, y compara además los resultados con los obtenidos con la resonancia magnética.

6.1 GRADO DE VISIBILIDAD DE LA ECOGRAFÍA

6.1.1 Grado de visibilidad comparado con la resonancia magnética

En 68 lesiones (77,3%) el grado de visibilidad ofrecido por la ecografía fue de 3, siendo la visibilidad de las 20 lesiones restantes de grado 2 (22,7%), por lo tanto todas las lesiones se visualizaron correctamente en la ecografía intraoperatoria y en la mayoría (77,3%) se delimitó correctamente el borde tumoral. La ecografía presentó una sensibilidad para visualizar tumores de manera óptima del 82,7% y una especificidad del 85,7%. ($p < 0,001$), con una precisión global del 82,9%. Además, en el 85,3% existió una perfecta correlación con los resultados de visibilidad de la resonancia magnética preoperatoria siendo la comparativa de las dos técnicas estadísticamente significativa. Por lo tanto, podemos considerar que la ecografía intraoperatoria ha sido una técnica óptima para visualizar tumores previamente a la abertura dural.

6.1.2 Factores que podrían influir en el grado de visibilidad

Diversos factores se han asociado reiteradamente en la literatura a la visibilidad de las

DISCUSIÓN

diferentes lesiones en las imágenes de ecografía. Dividiéndolo por subgrupos tumorales, las metástasis se suelen visualizar más fácilmente y presentar un buen grado de visibilidad del borde tumoral.^{100, 101} En cambio en los gliomas a veces puede ser complicado diferenciar el borde tumoral del tejido sano. Esto es debido en parte a que la valoración de la transición entre tumor glial y edema en las imágenes ofrecidas por la ecografía puede ser compleja.^{25, 33, 81} Se han descrito diversas técnicas para ayudar a la interpretación de la interfase tumor-edema, tales como la utilización de contraste ecográfico o la elastosonografía.^{31, 75, 82} Además, la naturaleza infiltrativa y difusa de los gliomas hace complicado en ocasiones delimitarlos no solo con la ecografía, sino también con otras técnicas de imagen como con la resonancia magnética^{25, 93, 102-104} Sin embargo, a pesar de la explicación teórica sobre las diferencias de visualización según el tipo tumoral, en nuestro estudio no hemos encontrado una diferencia significativa entre los grados de visibilidad de los diferentes subgrupos tumorales ($p = 0,833$).

Tanto la radioterapia como las cirugías previas se han asociado en diversos estudios a un efecto negativo en la visibilidad de las lesiones con la ecografía intraoperatoria. Esto se debe a que en las segundas cirugías, y sobre todo si el paciente ha recibido radioterapia, existe una alteración de la señal de toda la zona causada por la gliosis y fibrosis de los tejidos adyacentes, que se verá más hiperecogénica, lo que hace que sea más compleja la interpretación de la imagen.^{25, 85, 105} La dificultad a la hora de interpretar imágenes radiológicas tras una intervención quirúrgica o radioterapia no es un hecho que afecte de manera exclusiva a las imágenes de la ecografía, sino que también se ha descrito su impacto en otras modalidades de imagen, tales como la resonancia magnética y la tomografía computarizada^{106, 107} En nuestro estudio, ha existido una diferencia estadísticamente significativa entre el grado de visibilidad de las lesiones que se habían intervenido previamente y las que no ($p = 0,008$).

La localización de ciertas lesiones cerebrales se ha asociado a una mayor frecuencia de determinadas características histológicas o genotípicas que influyen en el grado de

delimitación radiológica de los bordes tumorales.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Pese a que en nuestro estudio la localización de las lesiones a nivel insular si que ha tenido un impacto estadísticamente significativo sobre el tiempo necesario para la adquisición de imágenes ecográficas, hecho que hemos atribuido a la mayor complejidad anatómica de esta zona, y a que las lesiones localizadas a nivel insular fueron las únicas que presentaron un mayor porcentaje (60%) de grado de visibilidad 2 que grado de visibilidad 3 (40%), la localización de las lesiones no ha afectado de manera significativa al grado de visualización de las mismas ($p = 0,240$).

Con un afán de mejorar la capacidad diagnóstica de los estudios de imagen, diversos autores han intentado relacionar las características histopatológicas de los tumores con las características radiológicas de los mismos.¹¹¹ En los últimos años, el interés se ha desplazado de analizar el impacto radiológico de los grados histológicos tradicionales al impacto de las características inmunohistoquímicas de las lesiones.^{112, 113} Así, la presencia por ejemplo de la codeleción 1p/19q o IDH wild-type se han asociado a bordes tumorales peor definidos en las imágenes de resonancia magnética,¹⁰⁸⁻¹¹⁰ y un índice de proliferación Ki-67 inferior al 15% se ha asociado a una mejor delimitación de los bordes tumorales en imágenes ecográficas.⁹⁹ En nuestra serie de casos, la mayoría de características inmunohistoquímicas de los tumores de estirpe glial (IDH1/IDH2, codeleción 1p/19q, mutación de p53, metilación de MGMT) no han alcanzado una asociación estadísticamente significativa con el grado de visibilidad de las mismas. Sin embargo, aquellas lesiones con un índice de proliferación Ki-67 inferior al 15% si que presentaron una diferencia estadísticamente significativa en el grado de visibilidad ecográfico (mejor delimitación de los bordes tumorales) con respecto a aquellas lesiones con un índice de proliferación ki-67 igual o superior al 15% ($p = 0,011$).

6.1.3 Grado de visibilidad de la ecografía comparado con la literatura

Hemos encontrado tan sólo tres estudios que hayan utilizado la misma escala de

DISCUSIÓN

visibilidad empleada en nuestro trabajo.^{48, 97, 100}

El grupo de Mair, que originalmente publicó la escala de visibilidad de la ecografía usada en esta tesis, obtuvo un grado de visibilidad 3 en el 40% de las lesiones a estudio, un grado 2 en el 52% y un grado 1 en el 8% de las lesiones restantes.⁹⁷ Por lo tanto el 92% de las lesiones cerebrales se veían correctamente, aunque tan sólo en el 40% de los casos el borde tumoral se delimitó correctamente. Las diferencias entre estos resultados y los nuestros se pueden deber a la diferente tecnología de imagen empleada y a que nuestra muestra está sólo enfocada a tumoraciones intra-axiales, mientras que la de Mair incluía además tumoraciones extra-axiales y patología vascular e infecciosa.⁹⁷

El grupo de Policicchio obtuvo un grado de visibilidad 3 en el 83% de las lesiones extra-axiales y un grado 2 en el 17% restante, mientras que en las lesiones intra-axiales el 48% tuvieron un grado de visibilidad 3, el 46,5% un grado 2, y el 5,5% restante un grado 1.¹⁰⁰ Los autores concluyeron por tanto que las lesiones extra-axiales fueron por lo general más fáciles de identificar y presentaron unos bordes mejor delimitados que las lesiones intra-axiales. De nuevo las diferencias entre los resultados obtenidos entre este estudio y los nuestros pueden deberse a la tecnología empleada y a la heterogeneidad de la muestra, que en este caso incluyó patología tumoral, infecciosa, vascular e inclusive procedimientos de inserción de catéteres ventriculares.¹⁰⁰

Moiyadi et al estudiaron el grado de visibilidad de 55 gliomas que no captaban contraste en las imágenes de resonancia magnética preoperatoria (la mayoría de ellos gliomas de bajo grado histológico aunque también de alto grado) y lo compararon con el de la ecografía intraoperatoria.⁴⁸ El grado de visibilidad con la ecografía fue 3 en el 47,3% de las lesiones, 2 también en el 47,3% de las lesiones y 1 en el 5,4%, mientras que el grado de visibilidad de las lesiones en las imágenes de resonancia magnética preoperatoria fue de 3 en el 23,6%, 2 en el 58,2% y 1 en el 18,2 %. Los autores concluyeron por tanto que la concordancia entre ambas técnicas fue del 56% y que la ecografía consiguió visualizar

y delimitar las lesiones de manera correcta en el doble de casos que la resonancia magnética.⁴⁸ A la hora de interpretar los resultados de este estudio hay que tener en cuenta que han comparado la visibilidad de la ecografía con la de la resonancia magnética en una selección de tumores que ya de entrada presentaban mala visibilidad con la resonancia magnética (con un aspecto difuso y sin captación de contraste), por lo tanto estos hallazgos hacen referencia a un subgrupo específico de tumores, y la extrapolación o generalización de conclusiones ha de ser hecha con cautela.

El resto de los estudios disponibles en la literatura que evalúan la visibilidad tumoral aportada por la ecografía intraoperatoria, ya sea de manera aislada o comparándola con las imágenes de resonancia magnética, han empleado clasificaciones menos precisas y nomenclaturas más ambiguas, tales como “calidad de imagen buena, moderada o mala” o “mejor o peor delimitación de las lesiones”.^{15, 84, 114-116} No obstante, debemos de tener en consideración que diversos autores han demostrado que los límites radiológicos de las lesiones intra-axiales, ya sea en las imágenes de resonancia magnética o ecografía, no se corresponden siempre con los límites “verdaderos” o histológicos de las mismas. El estudio anátomo-patológico de los bordes tumorales ha demostrado células tumorales más allá de los límites radiológicos en lesiones gliales tanto de bajo como de alto grado histológico.¹¹⁷⁻¹¹⁹ En determinadas lesiones gliales de bajo grado se han detectado células tumorales inclusive en múltiples localizaciones cerebrales lejanas a la lesión y se consideran hoy en día enfermedades cerebrales sistémicas.¹⁰³ A pesar de ello, de manera general podemos considerar que existe una correlación significativa entre los límites histológicos de los tumores y los visualizados en las imágenes de ecografía y resonancia magnética.^{64, 74}

6.2 ECOGRAFÍA Y TIEMPO QUIRÚRGICO

La ecografía intraoperatoria es considerada por algunos autores como la única modalidad

DISCUSIÓN

de imagen intraoperatoria a “tiempo real” en neurooncología ya que no se debe parar el procedimiento quirúrgico para realizar la técnica, además de no estar sólo enfocada en un subtipo de tumores cerebrales intra-axiales (como por ejemplo podría ser la técnica de fluorescencia con 5-ALA, que solo se puede emplear en tumores gliales de alto grado).^{25, 63, 75, 82, 83, 120} Esta premisa se argumenta por el hecho que se considera una técnica rápida y que se puede realizar tantas veces como sea necesario. Sin embargo, en nuestro conocimiento, no hay estudios publicados en la literatura que analicen el incremento de tiempo quirúrgico con la ecografía navegada intraoperatoria.

En nuestros resultados, el uso de la ecografía intraoperatoria incrementó el tiempo quirúrgico 129,7 (IC 95% 123,8-135,6) segundos en el montaje estéril de la sonda y 149,1 (IC 95% 134,0-164,1) segundos en la utilización de la sonda para guiar la resección. En total una media de 278,8 segundos (unos 4 minutos y medio) lo que supone un incremento del tiempo quirúrgico poco significativo. Además, hay que tener en cuenta que en algunos sistemas de ecografía la sonda está esterilizada por lo que el tiempo de montaje estéril de la sonda no sería necesario. En contraposición a estos resultados; si que existen estudios donde se calcula el tiempo quirúrgico adicional que supone el uso de la resonancia magnética intraoperatoria. El protocolo medio basal para adquisición de imágenes con la resonancia magnética sería: secuencia en estado estacionario “steady-state” (30 segundos), secuencia T1 (7 minutos / con cortes cada 4 milímetros) +/- contraste, secuencia T2 (13 minutos / con cortes cada 5 milímetros) y/o secuencia FLAIR (9 minutos / con cortes cada 6 milímetros).¹²¹⁻¹²⁴ Además del tiempo empleado en la adquisición propia de imágenes, hay que añadir en las resonancias magnéticas de bajo campo el tiempo de colocación del paciente entre las dos bobinas y la cobertura estéril del sistema y en las resonancias magnéticas de alto campo el tiempo de traslado y colocación del paciente.¹²¹⁻¹²⁴

Estos tiempos además pueden variar enormemente dependiendo del sistema que se utiliza y la experiencia del centro.¹²¹⁻¹²⁴ Sin embargo, aun en el hipotético caso de que tan

solo se realizase un único examen, el tiempo quirúrgico se vería aumentado en más de 30-40 minutos, lo que es un tiempo mucho mayor que el que precisa la ecografía intraoperatoria.

En la mayoría de nuestros pacientes la ecografía se ha usado 4 veces o más (58%) y como mínimo se ha utilizado dos veces (para comprobar la localización de la lesión previo a la abertura dural y para confirmar el objetivo de resección tumoral conseguido). Al requerir la ecografía poco tiempo de uso permite al neurocirujano comprobar tantas veces como sea necesario la cavidad de resección sin detener la cirugía hasta conseguir el grado de resección óptimo. En aquellos casos en los que se realiza la cirugía con el paciente despierto esta característica es especialmente útil ya que el incremento de tiempo y/o el detener el procedimiento quirúrgico puede afectar al grado de colaboración del paciente.¹²⁵⁻¹²⁷

En el análisis multivariante, las variables que han afectado significativamente al tiempo quirúrgico de la ecografía intraoperatoria fueron:

1. Localización insular: La explicación es lógica si pensamos que esta localización es una de las más complejas a nivel cerebral por lo que requiere mayor tiempo quirúrgico.
4. Tipo de tumor; en concreto glioma de bajo grado: la cercanía de estas lesiones con áreas elocuentes y la capacidad de tener áreas funcionales en su interior hacen más compleja su extirpación y por consiguiente un mayor tiempo de uso de la ecografía.
5. Cirugía con el paciente despierto: se suele reservar este tipo de cirugía para lesiones cercanas o dentro de áreas elocuentes que dificultan la exéresis quirúrgica.
6. Segunda cirugía (recidiva): esta variable es diferente a las anteriores y el incremento de tiempo se debe a la dificultad de la interpretación de las imágenes ecográficas. En segundas cirugías y sobre todo si el paciente ha recibido radioterapia existe una alteración de la señal de toda la zona (que se verá más hiperecogénica), lo que hace que sea más compleja la interpretación de la imagen. El efecto negativo de la

radioterapia en la interpretación de imágenes ecográficas se ha descrito con anterioridad en la literatura.^{25, 85, 105}

6.3 DETECCIÓN DE RESTOS TUMORALES

6.3.1 Comparación de la ecografía con la resonancia magnética

La sensibilidad de la ecografía para detectar restos tumorales ha sido del 90,5% y la especificidad del 100% ($p < 0,001$). Además, la ecografía presentó un valor predictivo positivo también del 100% y un valor predictivo negativo del 97%, con una precisión global del 97,7%. Los dos únicos casos en los que no se detectaron restos tumorales con la ecografía intraoperatoria y que posteriormente se observaron en la resonancia magnética postoperatoria de control fue un glioblastoma multiforme y una metástasis de un adenocarcinoma de pulmón.

En los estudios publicados sobre la capacidad de la ecografía de detección de restos tumorales en los tumores de estirpe glial la sensibilidad varía de un 71% a un 95% y la especificidad de un 60% a un 100%.^{22, 48, 57, 63, 74, 81, 84, 102, 128, 129} Además, en los gliomas de bajo grado la especificidad aumenta y algunos autores defienden que puede ser mayor incluso que la de la resonancia magnética intraoperatoria.^{22, 25, 48, 54, 74, 81} Esto se atribuye a que la transición edema-tumor, la cual en ocasiones es difícil de interpretar con la ecografía, se da más frecuentemente en los gliomas de alto grado.^{25, 33, 74, 81} El glioblastoma multiforme de nuestro estudio en el cual no se detectaron restos tumorales con la ecografía intraoperatoria se trataba de una segunda intervención quirúrgica en la que el paciente había recibido también radioterapia previamente. Además, en la resección quirúrgica se empleó también 5-ALA y tampoco se observaron restos tumorales con dicha técnica.

En los tumores no infiltrativos, como por ejemplo las metástasis, los valores de sensibilidad y especificidad de la ecografía para detectar restos tumorales aumentan en los estudios publicados y en algunas series se acercan al 100%.^{27, 74, 130} En nuestra serie, la metástasis de adenocarcinoma de pulmón en la cual no se detectaron los restos con la ecografía intraoperatoria presentaba un patrón de vascularización complejo y de alto flujo, así como un edema extenso del tejido cerebral adyacente.

6.3.2 Detección de restos tumorales imprevistos

La resección tumoral completa estimada visualmente de forma intraoperatoria por el neurocirujano es muy inexacta en comparación con el estudio radiológico postoperatorio,¹³¹ habiéndose detectado en algunas series restos tumorales hasta en el 41% de los casos.¹³² Uno de los objetivos principales de las técnicas de imagen intraoperatoria es aumentar la exactitud del grado de resección que se evalúa intraoperatoriamente. Sin embargo, existen artículos de revisión que concluyen que la evidencia del uso de imágenes intraoperatorias es baja o muy baja.^{8, 133} En nuestro estudio, en 8 (11,6%) de los 69 casos en los que se creía que la resección tumoral había sido completa macroscópicamente se detectaron restos tumorales con la ecografía intraoperatoria, por lo que aproximadamente en uno de cada diez casos en los que la resección tumoral se consideró completa empleando el microscopio y la navegación, hubo restos tumorales que no se detectarían y que quedarían sin reseccionar. Gracias al uso de la ecografía intraoperatoria la sensibilidad para detectar restos tumorales aumentó un 27,6% ($p = 0,008$). Esto es importante debido a que el grado de resección tumoral está asociado a un mejor control tumoral a largo plazo y a un aumento de la supervivencia de los pacientes en la mayoría de las lesiones intracraneales,^{9, 134-136} así como a una menor incidencia de transformación maligna en las lesiones de bajo grado.¹³⁷ Por lo tanto, basándonos en la literatura, el uso de la ecografía intraoperatoria navegada ayudaría a incrementar la supervivencia de los pacientes en un porcentaje no desdeñable de casos.

DISCUSIÓN

Por otro lado, si hacemos referencia al total de los pacientes de nuestro estudio, podemos decir que en el 69,3% de nuestras lesiones la ecografía mostró una resección tumoral completa coincidiendo con la estimación de la resección obtenida combinando el microscopio y el neuronavegador, y en el 21,6% de los casos se objetivaron restos tumorales pero que no se podían resear por infiltrar áreas elocuentes. Por lo tanto, en un 90,6% de los casos la ecografía no supuso ningún cambio significativo en la cirugía. Algunos autores, basándose en porcentajes similares, defienden que las técnicas intraoperatorias son innecesarias puesto que implican un gasto económico y tan solo aportan un beneficio quirúrgico en un porcentaje bajo de pacientes.^{8, 133} Sin embargo, a pesar de que la ecografía no implique un cambio quirúrgico si que nos ofrece una confirmación intraoperatoria de que se ha conseguido el objetivo de resección planificado. Además, en el 9,4% del total de los casos se objetivó tumor que si que se podía extirpar cuando la resección se consideraba total, evitándose resecciones incompletas que funcionalmente podrían ser completas.

6.4 VOLÚMENES TUMORALES

6.4.1 Calculo de los volúmenes de tumores y de restos tumorales

La forma mas comúnmente aceptada y globalmente extendida en la actualidad de calcular volúmenes tumorales en neurocirugía es emplear un programa procesador de imágenes que nos permita realizar una segmentación manual del tumor a estudio y crear un objeto tridimensional, normalmente a partir de imágenes de resonancia magnética de cortes finos.^{25, 138, 139} Otra forma que se ha utilizado ampliamente en neurocirugía, y que es especialmente útil cuando la segmentación manual de imágenes no es posible (como sería en nuestro estudio el caso de las imágenes ecográficas), es emplear la fórmula para calcular el volumen de un elipsoide a partir de los diámetros máximos de la lesión.^{105, 114, 140-142} Los volúmenes tumorales obtenidos con la fórmula del elipsoide se considera que son más precisos que los obtenidos con otras fórmulas matemáticas como la del cubo o

de la esfera.^{114, 142, 143} En nuestro estudio hemos calculado los volúmenes a partir de resonancia magnética empleando tanto la fórmula de un elipsoide como la segmentación manual de imágenes, y a partir de la ecografía empleando la fórmula de un elipsoide. Debido a la escasez de artículos en neurocirugía que comparen la concordancia entre los volúmenes tumorales obtenidos a partir de la segmentación manual de imágenes y la fórmula de un elipsoide, hemos decidido usar las dos técnicas de medición con las mismas imágenes de resonancia magnética para valorar si los resultados obtenidos eran superponibles. A pesar de que este no fuese el objetivo principal del estudio, hemos considerado que podría ayudarnos a dar validez a la interpretación de nuestros resultados:

- La consistencia interna entre los volúmenes tumorales calculados a partir de la resonancia magnética mediante la segmentación manual de imágenes y la fórmula de un elipsoide fue de 0,997. El coeficiente de correlación intraclase fue de 0,995 ($p < 0,001$) y el coeficiente de correlación de Pearson fue de 0,995 ($p < 0,001$). Por lo tanto podemos afirmar que ha existido una correlación o concordancia significativa y prácticamente perfecta entre los volúmenes tumorales obtenidos con ambas técnicas.
- La consistencia interna entre los volúmenes tumorales calculados a partir de la ecografía y de la resonancia magnética mediante segmentación manual fue de 0,994, el coeficiente de correlación intraclase de 0,988 ($p < 0,001$) y el coeficiente de correlación de Pearson fue de 0,989 ($p < 0,001$). La consistencia interna entre los volúmenes tumorales calculados a partir de la ecografía y de la resonancia magnética con la fórmula de un elipsoide fue de 0,993, el coeficiente de correlación intraclase de 0,985 ($p < 0,001$) y el coeficiente de correlación de Pearson de 0,986 ($p < 0,001$). La correlación o concordancia entre los volúmenes tumorales calculados con la ecografía y la resonancia magnética, tanto empleando la segmentación manual como la fórmula de un elipsoide, ha sido de nuevo significativa y prácticamente perfecta.

DISCUSIÓN

- La consistencia interna entre los volúmenes de los restos tumorales calculados a partir de la resonancia magnética mediante la segmentación manual de imágenes y la fórmula de un elipsoide fue de 1,000, al igual que el coeficiente de correlación intraclase (1,000 $p < 0,001$) y el coeficiente de correlación de Pearson (1,000 $p < 0,001$). Por lo tanto la correlación o concordancia entre ambas formas de calcular los volúmenes de restos tumorales a partir de la resonancia magnética ha sido perfecta.

- Por último, la consistencia interna entre los volúmenes de los restos tumorales calculados a partir de la ecografía y de la resonancia magnética mediante segmentación manual fue de 0,996, el coeficiente de correlación intraclase de 0,992 ($p < 0,001$) y el coeficiente de Pearson de 0,999 ($p < 0,001$). La consistencia interna entre los volúmenes de los restos tumorales calculados a partir de la ecografía y de la resonancia magnética con la fórmula de un elipsoide fue también de 0,996, el coeficiente de correlación intraclase de 0,993 ($p < 0,001$) y el coeficiente de Pearson de 0,998 ($p < 0,001$). La correlación o concordancia entre los volúmenes de los restos tumorales calculados con la ecografía y la resonancia magnética, tanto empleando la segmentación manual como la fórmula de un elipsoide, ha sido de nuevo significativa y prácticamente perfecta.

6.4.2 Comparación del cálculo de volúmenes de tumores y de restos tumorales con la literatura

Los diferentes estudios que hemos encontrado en la literatura que comparan los volúmenes tumorales obtenidos con la ecografía y con la resonancia magnética presentan variaciones sustanciales tanto en la metodología empleada para calcular dichos volúmenes (segmentación manual de imágenes, fórmula del elipsoide, fórmula del cubo) como en las pruebas estadísticas empleadas para analizarlos.^{25, 114, 139, 142, 144}

La mayoría de los estudios disponibles han calculado la significación estadística de la diferencia entre las medias de los volúmenes calculados a partir de la ecografía y de la resonancia magnética. Así, el grupo de LeRoux comparó el volumen de 22 lesiones intra-

axiales, tanto metástasis como tumores cerebrales primarios, obtenidos empleando la fórmula de un elipsoide a partir de la resonancia magnética preoperatoria y de la ecografía intraoperatoria. Los autores no encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre la media de los volúmenes tumorales calculados a partir de ambas técnicas.¹⁴² Sin embargo, Munkvold et al compararon los volúmenes de 23 gliomas de bajo grado obtenidos mediante segmentación manual de imágenes empleando la resonancia magnética preoperatoria y la ecografía intraoperatoria y concluyeron que los volúmenes calculados con la ecografía eran una media de 7,4 cm³ inferiores a los calculados con la resonancia magnética ($p < 0,001$).²⁵ El grupo de Hammoud en cambio, tras comparar los volúmenes de 70 lesiones intra-axiales obtenidos aplicando la fórmula de un elipsoide a partir de la resonancia magnética preoperatoria y de la ecografía, concluyó que los volúmenes fueron una media de 1,34 cm³ más grandes con la ecografía ($p = 0,025$), mientras que la diferencia media de los restos tumorales no fue estadísticamente significativa (0,004 cm³; $p = 0,97$).¹¹⁴

En nuestro estudio la diferencia entre los volúmenes calculados a partir de la resonancia magnética mediante la segmentación manual de imágenes y la fórmula de un elipsoide no fue estadísticamente significativa ($p = 0,446$), al igual que tampoco lo fue la diferencia entre los volúmenes de los restos tumorales calculados de ambas formas ($p = 0,359$), ni la diferencia entre los volúmenes de los restos tumorales calculados a partir de la ecografía y de la resonancia magnética mediante segmentación manual ($p = 0,402$) o la fórmula de un elipsoide ($p = 0,591$). Sin embargo, la diferencia entre los volúmenes tumorales calculados con la ecografía y con la resonancia magnética mediante segmentación manual (1,4 cm³ de media más grande con la ecografía; $p = 0,009$) y mediante la fórmula de un elipsoide (1,7 cm³ de media más grande con la ecografía; $p = 0,005$) sí que fue estadísticamente significativa. De todos modos en nuestro trabajo hemos calculado las diferencias entre las medias de los volúmenes obtenidos a partir de las diferentes técnicas únicamente para poder comparar nuestros resultados con la

DISCUSIÓN

mayoría de los estudios disponibles en la literatura. Las pruebas estadísticas empleadas para calcular la diferencia entre medias (tanto en la mayoría de los estudios disponibles como en nuestro caso la t-Student) nos pueden indicar si la diferencia entre los volúmenes calculados con ambas técnicas difiere significativamente de cero, pero no nos proporciona evidencia de que haya o no un acuerdo entre ellos: el fallo en rechazar la hipótesis nula (es decir cuando la diferencia entre las medias no es estadísticamente significativa) no nos permite afirmar que exista un acuerdo o concordancia entre ambos volúmenes.^{145, 146} Aunque no se pueda probar la “no diferencia o igualdad” entre los volúmenes, si que podemos sin embargo, usar un test de equivalencia o concordancia para determinar cuando la diferencia media entre los resultados de dos test es suficientemente pequeña para poder considerarse (clínicamente) insignificante. Así, el coeficiente de correlación intraclase se prefiere en estadística frente a la t-Student para valorar la correlación o concordancia entre los resultados obtenidos mediante dos técnicas de medición diferentes,^{145, 146} y es en el que nos hemos basado para analizar los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Otros estudios que han empleado formas menos frecuentes de comparar volúmenes, han expresado los volúmenes obtenidos con la ecografía por ejemplo como porcentajes de los volúmenes calculados con la resonancia magnética, sin encontrar una diferencia significativa entre ambos;²⁵ o han catalogado los volúmenes obtenidos con la ecografía como con una buena correlación con los volúmenes de la resonancia magnética (cuando la desviación de los volúmenes calculados fue menor del 10% con respecto a los volúmenes de la resonancia magnética) en el 30,6% de los casos, con una correlación moderada (cuando la desviación fue del 10 al 20%) en el 36,1% de los casos y con una correlación mala (si la desviación fue de más del 20%) en el 33,3% restante.¹³⁹

En resumen, a pesar de la gran disparidad mencionada previamente que existe tanto en la metodología como en los resultados de los diferentes estudios disponibles en la literatura, en nuestra serie de casos la concordancia entre los volúmenes tumorales y de

los restos tumorales obtenidos con la ecografía y con la resonancia magnética fue casi perfecta. Así y todo, debemos de tener en cuenta que, independientemente de que las imágenes seleccionadas para calcular los volúmenes tumorales sean de resonancia magnética o de ecografía, todos los métodos disponibles en la actualidad para calcular el volumen de una lesión implican un componente manual (y por tanto están sujetos a interpretación subjetiva), ya sea a la hora de trazar los bordes tumorales en cada imagen para obtener el volumen de un objeto tridimensional o a la hora de seleccionar los diámetros máximos de una lesión. Por lo tanto, existe un sesgo inherente de variabilidad intra e inter observador que debemos de tener presente al analizar los resultados de los diferentes estudios disponibles.^{25, 144}

6.5 PORCENTAJES Y GRADOS DE RESECCIÓN TUMORAL

La consistencia interna entre los porcentajes de resección tumoral calculados a partir de la ecografía y de la resonancia magnética fue de 0,825, el coeficiente de correlación intraclase fue del 0,702 ($p < 0,001$) y el coeficiente de Pearson del 0,723 ($p < 0,001$). Por lo tanto la correlación o concordancia entre ambas técnicas ha sido significativa. Además, la diferencia entre las medias de los porcentajes de resección quirúrgica calculados con la ecografía (98,3%) y los de la resonancia magnética (97,6%) no fue estadísticamente significativa ($p = 0,207$). Una vez más, hemos calculado la diferencia entre las medias de ambos porcentajes para poder comparar nuestros resultados con otros estudios, aunque la forma correcta de estudiar si los resultados de ambas técnicas son superponibles serían los análisis de concordancia mencionados previamente.

Dado que la mayoría de los artículos disponibles en la literatura expresan los porcentajes de resección agrupados en intervalos o “grados”, hemos expresado nuestros resultados también en grados de resección para ayudar a validar la interpretación de nuestros resultados. La resección ha sido total o del 100% en 69 (78,4%) casos con la ecografía y

DISCUSIÓN

en 67 (76,1%) casos con la resonancia magnética, subtotal (o mayor del 80%) en 17 (19,3%) casos con ambas técnicas y parcial (del 80% al 40%) en 2 (2,3%) casos con la ecografía y en 4 (4,5%) casos con la resonancia magnética. La concordancia entre los grados de resección obtenidos entre ambas técnicas ha sido significativa y prácticamente perfecta (Kappa de 0,913; $p < 0,001$), y la capacidad para determinar si la resección tumoral ha sido completa o del 100% ha sido muy similar entre ambas técnicas (78,4% con la ecografía y 76,1% con la resonancia magnética; $p < 0,001$).

De nuevo, existe gran diversidad en la literatura en cuanto la metodología empleada para calcular los grados de resección (aproximación visual, a partir del cálculo de volúmenes...), la nomenclatura atribuida a cada grado y los porcentajes de resección incluidos en los mismos, así como en la estadística empleada para comparar los resultados.^{25, 27, 48, 84, 147} Tras analizar los grados de resección en 23 lesiones, Munkvold et al concluyeron que en las imágenes de resonancia magnética postoperatoria la resección tumoral fue total en el 30% de los casos, la resección fue casi total (tumor residual menor o igual a 10 cm^3) en el 65% y subtotal (tumor residual mayor a 10 cm^3) en el 5% restante, con una buena correspondencia con los grados de resección obtenidos con la ecografía que no difirió entre los diferentes grupos ($p = 0,68$).²⁵ Moiyadi et al dividieron los grados de resección tumoral en total, casi total (resección del 90% al 99%), subtotal (del 50% al 90%) y parcial (inferior al 50%), obteniendo una concordancia entre la ecografía y la resonancia magnética postoperatoria del 78%.⁴⁸ El grupo de Singhal clasificó la extensión de la resección quirúrgica en total o subtotal, y obtuvo una concordancia casi perfecta entre la interpretación del grado de resección con la ecografía y con la resonancia magnética postoperatoria del 98.3 % (57 de 58 casos, Kappa 0,956).¹⁴⁷ El grupo de Sweeney también encontró una asociación buena entre los grados de resección calculados a partir de la ecografía y de la resonancia magnética postoperatoria (coeficiente phi = 0.639, $p < 0.001$).²⁷

Por último, cabe mencionar que el uso de la ecografía intraoperatoria se ha asociado

reiteradamente a un aumento de los porcentajes de resección quirúrgica.^{9, 92, 134, 148} Además, hemos de tener en cuenta que los resultados de los estudios mencionados en los párrafos anteriores comparan los grados de resección con la resonancia magnética de alto campo postoperatoria, no con otras técnicas de imagen intraoperatorias. Algunos estudios que han comparado los grados de resección obtenidos con la ecografía y con la resonancia magnética intraoperatoria concluyeron que ambas técnicas ofrecían resultados similares,^{63, 101} mientras que otros autores obtuvieron mejores resultados con la resonancia magnética intraoperatoria.^{83, 93}

6.6 IMPACTO DEL USO DEL 5-ALA EN LOS RESULTADOS

En los últimos años ha existido un interés creciente por el uso del 5-ALA en las resecciones de gliomas de alto grado.¹⁴⁹ Esta técnica ha demostrado en estudios prospectivos randomizados un incremento significativo del grado de resección tumoral y de la supervivencia de estos pacientes.^{150, 151} Estudios comparativos que han estudiado el uso concomitante del 5-ALA con otras técnicas de imagen intraoperatoria, tales como la tomografía computarizada o la resonancia magnética, han demostrado una tendencia a un aumento del grado de resección quirúrgica al combinar ambas técnicas, aunque la mayoría de los estudios disponibles no han alcanzado una diferencia estadísticamente significativa.¹⁵²⁻¹⁵⁴ Un estudio reciente que compara la extensión de la resección quirúrgica en una serie de pacientes en los que se empleó el 5-ALA y la ecografía intraoperatoria de manera independiente y combinada, concluyó que el uso de ambas técnicas combinadas ofrecía unas tasas de resección superiores a las obtenidas con su uso por separado.⁹²

En nuestro estudio, el porcentaje de resección obtenido en los 28 gliomas de alto grado en los que se usó el 5-ALA (96,9%) no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los 24 gliomas de alto grado en los que la resección tumoral

DISCUSIÓN

estuvo guiada únicamente por la ecografía intraoperatoria (96,7%) ($p = 0,717$). La comparación de la extensión de la resección agrupada en grados tampoco alcanzó una diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0,670$). Además, el grado de resección estimado visualmente con el 5-ALA fue el mismo que el calculado con la ecografía intraoperatoria en los 28 casos en los que se usaron ambas técnicas ($p = 0,01$), coincidiendo con el grado de resección en la resonancia magnética postoperatoria en todos los casos menos en uno en el que se catalogó la resección como completa tanto con el 5-ALA como con la ecografía y se objetivaron restos tumorales en la resonancia magnética de control. Por lo tanto, el uso adicional del 5-ALA no tuvo un impacto significativo en los resultados obtenidos en nuestro estudio, y el cálculo de los grados de resección que hemos obtenido con la ecografía no solo serían comparables con los de la resonancia magnética postoperatoria de alto campo, sino también con otras técnicas de imagen intraoperatorias como el 5-ALA.

A pesar de que no hayamos encontrado una diferencia significativa en la detección de restos tumorales ni un incremento del porcentaje de resección en los pacientes en los que se empleó 5-ALA, el uso combinado de las técnicas de imagen intraoperatorias disponibles es aconsejable para optimizar los beneficios de las mismas.^{9, 92, 121, 155} Así, el empleo del 5-ALA puede ser útil para visualizar la superficie de la cavidad de resección, la cual en ocasiones es difícil de valorar con la ecografía en los gliomas de alto grado debido a la transición edema-tumor, mientras que la ecografía nos permite identificar restos tumorales en profundidad que el 5-ALA no visualizaría.⁹²

6.7 COMPLICACIONES

En nuestra serie de casos, no hemos objetivado ninguna complicación relacionada con el uso de la ecografía intraoperatoria, por lo tanto podemos afirmar que se trata de una

técnica segura para el paciente. En las series de casos descritas en la literatura en las cuales se ha usado la ecografía intraoperatoria, ya sea acoplada a un sistema de neuronavegación o no, tampoco se ha observado ninguna complicación asociada a su uso.^{129, 134, 156, 157} Así mismo, al no emitir radiación ionizante es una técnica segura para el personal de quirófano.

Varios autores defienden que además de tratarse de una técnica segura en si, la ecografía intraoperatoria aumenta la seguridad global de las cirugías. Esto se ha atribuido a varios factores:

1. El uso de la ecografía acorta el tiempo quirúrgico al ayudar a determinar la localización del tumor, reduciendo el tiempo requerido para explorar las lesiones intra-axiales y minimizando por tanto la manipulación y el daño innecesario del parénquima cerebral sano, el cual disminuye al reducir el tiempo quirúrgico.¹⁵⁷
2. El uso de la ecografía conlleva resecciones más amplias de una manera segura, permitiendo reducir la distancia de seguridad mínima entre las áreas cerebrales elocuentes y el borde de resección tumoral sin ocasionar déficits neurológicos postoperatorios.¹⁵⁸
3. El uso de la ecografía facilita las resecciones tumorales totales mientras protege la función neurológica y previene el daño iatrogénico de los vasos sanguíneos cerebrales.¹⁵⁹ Además, permite identificar y reducir las complicaciones intraoperatorias, tales como sangrados profundos no objetivables a simple vista.¹⁶⁰
4. El uso de la ecografía intraoperatoria permite corregir y actualizar el desplazamiento del parénquima cerebral durante el transcurso de la cirugía con respecto a las imágenes preoperatorias proyectadas en el navegador, así como corregir errores ocasionados por el desplazamiento inadvertido del localizador óptico o por la falta de precisión durante el registro del paciente.²³

DISCUSIÓN

Estudios comparativos aleatorizados han demostrado incluso de manera estadísticamente significativa menos complicaciones postoperatorias y mejores resultados funcionales tres meses tras la cirugía en aquellos casos en los que se usó la ecografía intraoperatoria.¹⁵⁶

En nuestro estudio hemos tenido dos casos de crisis comiciales intraoperatorias relacionadas con el mapeo cerebral, las cuales cedieron con la irrigación del parénquima cerebral con suero frío. La asociación de crisis comiciales con el mapeo cortical está ampliamente descrita en la literatura, siendo la complicación intraoperatoria más frecuente en las cirugías con el paciente despierto (habiendo estudios que han registrado crisis comiciales hasta en un 21,5% de los casos).¹⁶¹⁻¹⁶³ Sin embargo, existe un nivel de evidencia clase 1 de que el mapeo cerebral es el “gold standard” para la localización de áreas eloquentes, permitiendo mejorar la capacidad de resección de lesiones intraparenquimatosas con un menor porcentaje de déficits neurológicos permanentes.^{164, 165}

Un total de 8 (9,5%) pacientes en nuestro estudio presentaron complicaciones postoperatorias. La tasa de complicaciones postoperatorias publicadas tras procedimientos neuroquirúrgicos varía de unas series a otras, con unos rangos en la literatura que oscilan entre 9-14%.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ Una de las principales complicaciones tras la cirugía son las infecciones relacionadas con la herida quirúrgica. Algunos autores han sugerido que materiales residuales depositados con el uso del ecógrafo podrían teóricamente propiciar el desarrollo de infecciones, aunque no hay estudios que asocien las infecciones del lecho quirúrgico al uso de la ecografía.¹⁵⁷ En nuestro estudio además hemos aplicado el gel conductor estéril directamente sobre el transductor ecográfico, cubriéndolo posteriormente con una funda de plástico estéril y usando como agente de acoplamiento acústico suero salino fisiológico, de tal manera que no ha existido contacto directo entre el gel y el campo quirúrgico. La aplicación de suero salino sobre el lecho

quirúrgico se ha asociado en la literatura a una disminución de la tasa de infecciones postoperatorias.^{169, 170}

La duración del procedimiento quirúrgico se ha asociado reiteradamente en la literatura con un incremento de la tasa de infecciones postoperatorias.^{171, 172} En nuestro estudio hemos podido objetivar por primera vez que la ecografía no aumenta el tiempo quirúrgico de manera significativa. Hay autores que incluso defienden, como hemos comentado con anterioridad, que la ecografía permite reducir la duración de las cirugías al facilitar y agilizar la resección tumoral.¹⁵⁷

Por último, la histología de los tres pacientes que han desarrollado un sangrado intracraneal postoperatorio fue compatible con tumores de alto grado, dos con glioblastoma multiforme y una con ependimoma anaplásico. En ningún caso se evidenció sangrado intraoperatorio en la ecografía final de control previo cierre de la herida quirúrgica. La incidencia de sangrados postoperatorios en nuestra serie de casos es similar a la reportada en otras series en la literatura.^{173, 174}

6.8 SEGUIMIENTO

6.8.1 Evolución de los déficits neurológicos

La aparición o el empeoramiento de los déficits neurológicos existentes tras las intervenciones quirúrgicas puede deberse a lesiones isquémicas ocasionadas iatrogénicamente durante la cirugía, a la resección de tejido cerebral elocuente, o al edema postquirúrgico que se genera alrededor de la cavidad de resección, siendo este último la causa más frecuente de alteraciones neurológicas de carácter transitorio.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ En nuestro estudio, tras la intervención quirúrgica un total de 18 pacientes presentaron un empeoramiento con respecto a los déficits neurológicos preoperatorios (21,4%). Durante los 16,5 meses de media de seguimiento 12 (14,3%) de esos pacientes mejoraron

DISCUSIÓN

progresivamente pero mantuvieron déficits neurológicos residuales (4 de ellos habiendo recuperado el mismo estado neurológico preoperatorio en los días previos al alta hospitalaria), 3 (3,6%) mejoraron progresivamente encontrándose asintomáticos a los 6 meses, y 3 pacientes (3,6%) se mantuvieron estables sin cambios neurológicos significativos. Las tasas de déficits neurológicos en el postoperatorio inmediato registradas en la literatura varían entre un 11 y un 63%.^{5, 166, 176-179} Por lo tanto, nuestros resultados estarían dentro del rango descrito por otros autores. Además, el uso de la ecografía intraoperatoria se ha asociado a una disminución de la tasa de déficits neurológicos postoperatorios.¹⁵⁶ Esto es importante no solo por el impacto en la calidad de vida y en la funcionalidad del paciente, sino porque desarrollar nuevos déficits neurológicos postoperatorios se ha asociado a una disminución global de la supervivencia media.^{180, 181}

6.8.2 Evolución de las crisis comiciales

En nuestro trabajo 27 (32,1%) pacientes presentaron crisis epilépticas preoperatoriamente, 26 de los cuales mejoraron tras la intervención quirúrgica. Tan solo un paciente continuó presentando crisis a pesar de que la resección tumoral fuese completa, tanto en las imágenes obtenidas con la ecografía intraoperatoria como en la resonancia magnética postoperatoria. Además, otro paciente presentó crisis epilépticas simples de novo en el postoperatorio inmediato y cuatro pacientes presentaron crisis otra vez durante el periodo de seguimiento debido a la recidiva de las lesiones intracraneales: dos pacientes tras 6 meses de la cirugía y dos pacientes tras 8 meses. Por lo tanto, si restamos el número de pacientes que tuvieron crisis comiciales en el postoperatorio inmediato al total de pacientes que tenían crisis comiciales, el índice de mejoría tras la cirugía fue del 92,6 %. Asimismo, la resección quirúrgica de las lesiones, combinada con el tratamiento farmacológico, confirió a los pacientes un claro factor protector frente a presentar crisis epilépticas ($p < 0,001$).

El efecto protector de la resección quirúrgica de las lesiones intracraneales sobre las crisis comiciales se ha descrito de manera reiterada en la literatura. Aunque los estudios disponibles emplean metodologías diferentes que hacen que la comparación de los resultados de los mismos sea compleja, las crisis preoperatorias presentan una mejoría aproximada de un 76% a un 86%.¹⁸²⁻¹⁸⁶

6.8.3 Supervivencia

La supervivencia media de nuestros pacientes ha sido de 26,5 meses (IC 95% 22,9-30,1). En total han fallecido 29 pacientes (37,7%), 26 debido a la progresión de la lesión tumoral intracraneal o de la enfermedad sistémica, 2 debido a complicaciones postquirúrgicas y 1 paciente debido a otras causas. Estudios comparativos han relacionado el uso de la ecografía intraoperatoria con un aumento de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global.^{9, 92, 156} Entre los múltiples factores que se han asociado en la literatura a la supervivencia de los pacientes con tumores intracraneales, y que además hemos estudiado en nuestro trabajo, podemos destacar el grado de resección quirúrgica, el subtipo de lesión tumoral, el grado histológico de los tumores de estirpe glial y la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico.¹⁸⁷⁻¹⁹¹

El grado histológico de los tumores de estirpe glial es uno de los factores más importantes que determinan su pronóstico.¹⁹² Los gliomas de bajo grado tienen una supervivencia por lo general larga con una media registrada en la literatura de 7,2 a 13,3 años, hecho que se ha asociado a la dificultad de realización de estudios comparativos de supervivencia en estos pacientes.^{189, 193, 194} En nuestro estudio la media de supervivencia de los pacientes con gliomas de grado II fue de 33,4 meses (IC 95% 26,7-40,0), no habiendo fallecido ningún paciente. La supervivencia menor de nuestra muestra en comparación con la literatura se debe a que el seguimiento máximo de nuestro estudio (3 años y 3 meses, estaría por debajo de la supervivencia media de este tipo de lesiones. Los gliomas de grado III tienen un peor pronóstico que las lesiones anteriores, con una media de supervivencia aproximada de 1,7 a 7 años, siendo el pronóstico de los tumores de

DISCUSIÓN

componente oligodendrogial mejor que los tumores de componente astrocitario.^{189, 195, 196} La media de supervivencia en nuestro estudio de los gliomas de grado III fue de 31,7 meses (IC 95% 22,1-41,3), no habiendo fallecido tampoco ningún paciente. Los gliomas de grado IV tienen el peor pronóstico dentro de las lesiones cerebrales primarias, con una supervivencia media estimada en la literatura de 6,4 a 23,2 meses.^{188, 192, 195, 197, 198} En nuestro estudio la media de supervivencia fue de 23,9 meses (IC 95% 19,0-28,7), la cual estaría por encima de las media de supervivencia registradas en la literatura: 19 pacientes con gliomas de grado IV han fallecido, tres se perdieron en el seguimiento y tres se encuentran recibiendo cuidados paliativos. A pesar de los casi 10 meses de diferencia entre las supervivencias de los pacientes con gliomas de grado IV y grado II, no se ha alcanzado una significación estadística ($p = 0,110$). En las últimas décadas sin embargo los marcadores genéticos tumorales (mutación de IDH1/IDH2, metilación de MGMT, codeleción 1p19q) han despertado un interés creciente y se consideran inclusive más importantes que el grado histológico de las lesiones gliales a la hora de determinar las características clínicas y el pronóstico de los mismos.^{193, 195, 199, 200}

El grado de resección tumoral es otro de los factores pronósticos importantes para la mayoría de las lesiones cerebrales, especialmente para los tumores cerebrales primarios.⁴⁹ Se considera que el grado de resección es el factor que más influye en la supervivencia de los pacientes con lesiones gliales de bajo grado, especialmente las resecciones superiores al 80% o 90%.^{190, 201-204} Del mismo modo, el porcentaje de resección tumoral total o prácticamente total se ha asociado a una mayor supervivencia en pacientes con tumores gliales de alto grado.^{205, 206} En nuestro estudio no ha existido una relación directa entre la resección completa y la supervivencia ($p = 0,762$), lo cual puede haberse debido a un insuficiente tamaño de la muestra o a la falta de homogeneidad de la misma. El hecho de que la media del porcentaje de resección tumoral de nuestra muestra fuese cercano al 100% (98,3%) también puede haber contribuido a la falta de diferencia estadística en cuanto a la supervivencia de ambos grupos.

A diferencia de los tumores de estirpe glial, el pronóstico de los pacientes con metástasis cerebrales está fuertemente condicionado por características del tumor primario.²⁰⁷ La supervivencia media de los pacientes con metástasis cerebrales únicas sometidas a tratamiento quirúrgico varía de unas series a otras de 10,9 a 16,4 meses, pudiéndose conseguir incluso la curación del paciente si el tumor primario está controlado.^{187, 208, 209} La media de supervivencia de los pacientes con metástasis en nuestro estudio fue de 23,3 meses (IC 95% 15,9-30,7). En total, 8 pacientes con metástasis han fallecido y uno se encuentra recibiendo cuidados paliativos. No hemos encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre la supervivencia de los pacientes con metástasis y los pacientes con lesiones cerebrales de estirpe glial ($p = 0,319$).

La supervivencia de los pacientes con lesiones intra-axiales generalmente es menor en aquellos casos en los que la edad es avanzada al diagnóstico, presentando los pacientes jóvenes una mejor supervivencia en la mayoría de tipos tumorales.²¹⁰ Esto se ha asociado no solo a una menor capacidad de tolerar tratamientos complementarios agresivos y al impacto negativo que pueden ejercer diversas comorbilidades, sino también a diferencias sustanciales en cuanto a las características moleculares de los gliomas en pacientes de edad avanzada, lo que puede condicionar una respuesta al tratamiento diferente.^{191, 211, 212} En nuestro estudio ha existido una relación estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes al diagnóstico y la supervivencia, siendo la supervivencia mayor en aquellos pacientes de menor edad ($p = 0,003$).

6.9 LIMITACIONES

Las limitaciones de este estudio son en primer lugar las propias de la ecografía, ya que es una técnica observador dependiente tanto en su realización como en la interpretación de imágenes. En este trabajo se ha utilizado la ecografía navegada que ayuda tanto en la orientación como en la interpretación de imágenes^{25, 213}. Además, las imágenes han sido

DISCUSIÓN

evaluadas por un neurocirujano senior en la técnica y se han excluido aquellos estudios ecográficos realizados por otros neurocirujanos para evitar la variabilidad interobservador en las medidas de resultados. Los volúmenes tumorales calculados a partir de las resonancias magnéticas han sido cuantificados por un neurocirujano diferente. Al emplear un cirujano distinto para cada tipo de medición hemos podido introducir también un método de ciego, eliminando el factor de subjetividad a la hora de interpretar los resultados.

Por otro lado, el equipo ecográfico utilizado en este estudio no dispone de la opción de realizar imágenes ecográficas con contraste.

En el trabajo se evalúan diferentes subtipos tumorales, lo cual puede contribuir a la heterogeneidad de la muestra. Sin embargo, esto nos permite poder comparar diferentes tipos de tumoraciones intra-axiales.

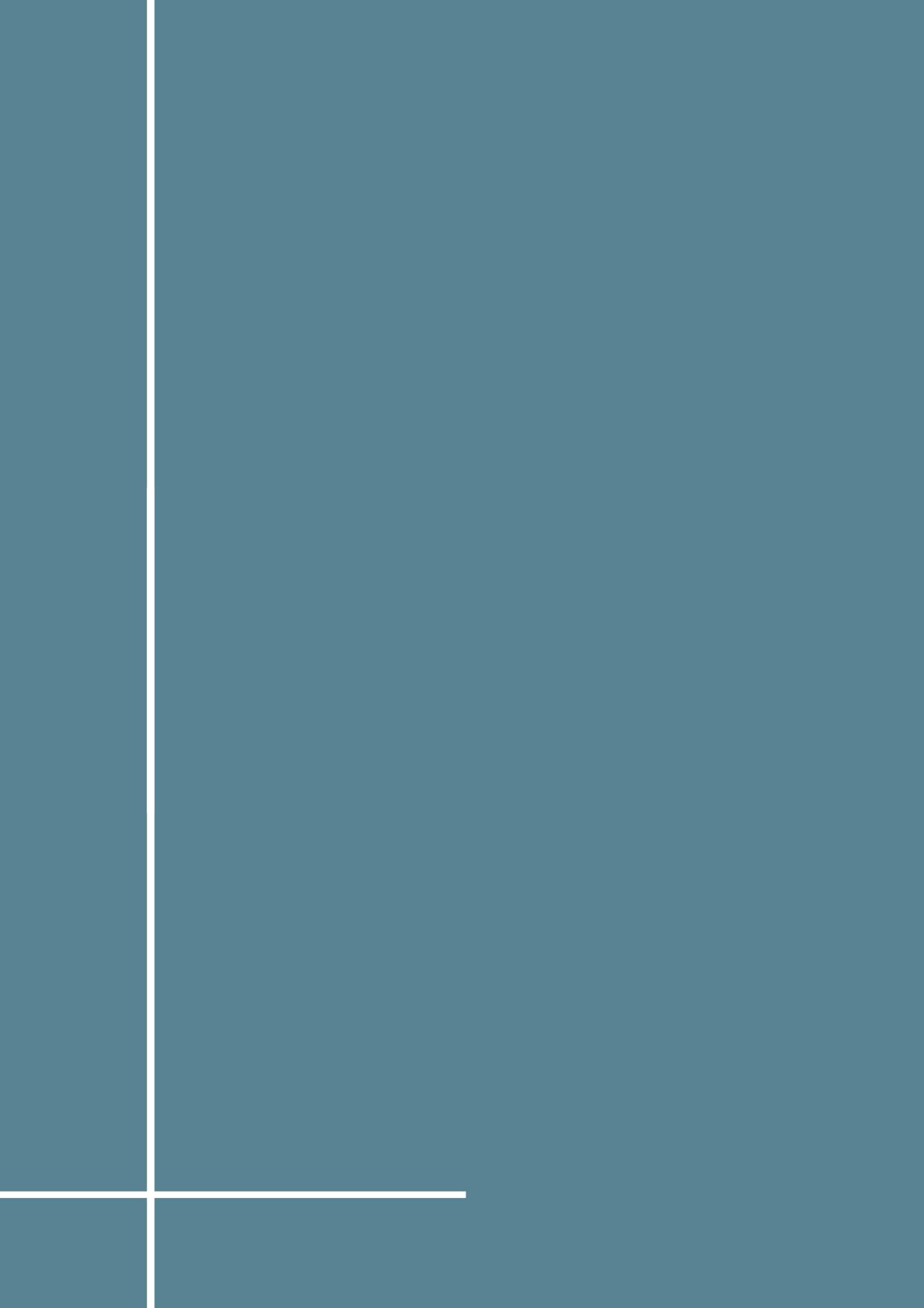
La escala del grado de visibilidad de la lesión es una herramienta practica para valorar diferentes pruebas de imagen y compararlas, aunque en ocasiones puede ser poco precisa.⁹⁷ Hemos empleado diferentes medidas adicionales para valorar y comparar los resultados de la ecografía con la resonancia magnética, tales como el estudio volumétrico tumoral, el estudio volumétrico de los restos tumorales y el porcentaje de resección calculado a partir de cada una de las técnicas. Esto nos permite comparar las imágenes de resonancia magnética y ecografía de una forma más precisa que la que nos proporciona la escala del grado de visibilidad.

Por último, hemos tenido 3 pérdidas de seguimiento. En los 3 pacientes la anatomía patológica fue compatible con glioblastoma multiforme, y la pérdida de seguimiento se produjo a los seis meses en dos de ellos y al año en el paciente restante. Aunque dichas perdidas de seguimiento podrían afectar a la supervivencia media de la muestra, no afectarían a los objetivos principales del estudio en cuanto a valorar la efectividad de la

ecografía intraoperatoria en la visualización de tumoraciones cerebrales intra-axiales y compararla con la resonancia magnética preoperatoria y postoperatoria inmediata.

ADDENDUM

Hemos publicado un artículo relacionado con el trabajo expuesto en esta tesis doctoral: *Neuronavigated Ultrasound in Neuro-Oncology: a True Real-time Intraoperative Image*, World Neurosurgery (Apéndice), y estamos en proceso de publicar otro artículo: *Navigated Intraoperative Ultrasound in Neuro-oncology: Effectiveness of the Technique and Correlation with High-field MRI*.





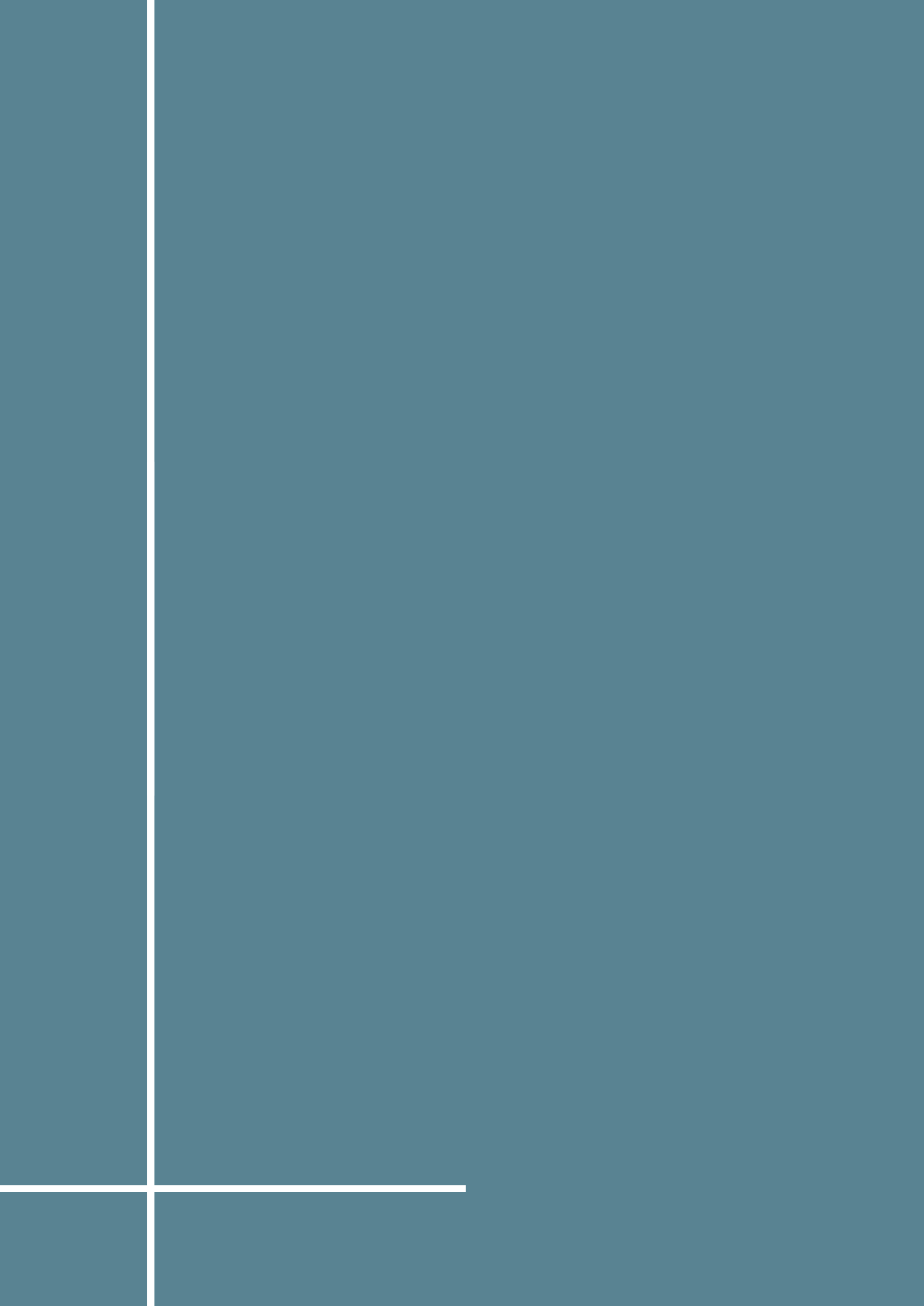
7. CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

1. Se ha conseguido implementar y protocolizar con éxito la ecografía intraoperatoria neuronavegada en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
2. La ecografía intraoperatoria mostró una gran capacidad para visualizar las diferentes lesiones intra-axiales y para delimitar sus bordes con respecto a la resonancia magnética preoperatoria. Las segundas cirugías y el índice de proliferación ki-67 superior al 15% se asociaron con una peor capacidad para delimitar los bordes tumorales.
3. Tanto los volúmenes de los tumores como de los restos tumorales calculados con la ecografía presentaron una correlación prácticamente perfecta con los volúmenes calculados a partir de las imágenes de resonancia magnética, por lo que se puede considerar que la ecografía es una técnica de imagen intraoperatoria óptima para el cálculo volumétrico no solo de los tumores sino también de los restos tumorales.
4. Los porcentajes de resección calculados con la ecografía presentaron una concordancia significativa con los calculados a partir de las imágenes de resonancia magnética. Así mismo, los grados de resección calculados a partir de ambas técnicas presentaron una concordancia prácticamente perfecta, con lo cual podemos afirmar que la ecografía es una técnica muy útil para calcular intraoperatoriamente la extensión de la resección quirúrgica.
5. La ecografía presentó una gran capacidad para detectar restos tumorales con respecto a la resonancia magnética postoperatoria de control, habiendo alcanzado una sensibilidad del 90,5% y una especificidad del 100%. Además, la ecografía intraoperatoria nos ayuda de manera significativa a detectar la presencia de restos tumorales que pasarían inadvertidos mediante la inspección del campo visual utilizando el microscopio y el navegador.

6. Los grados de resección tumoral obtenidos con la ecografía en nuestro estudio no solo fueron comparables con los de la resonancia magnética postoperatoria de alto campo, sino también con otras técnicas de imagen intraoperatorias como el 5-ALA. Además el uso adicional de 5-ALA no tuvo un impacto significativo en los resultados obtenidos en nuestro estudio.
7. La ecografía neuronavegada se puede considerar como una verdadera imagen intraoperatoria a tiempo real ya que no aumentó significativamente el tiempo quirúrgico y se puede utilizar tantas veces como sea necesaria. La localización insular, las lesiones gliales de bajo grado, la cirugía con el paciente despierto y las segundas cirugías alargaron el tiempo de uso de la ecografía.
8. La ecografía intraoperatoria es una técnica segura, que no se ha asociado a ninguna complicación quirúrgica en los pacientes a estudio.





8. BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

1. Fan X, Roberts DW, Schaewe TJ, et al. Intraoperative image updating for brain shift following dural opening. *Journal of neurosurgery*. 2017;126(6): 1924-1933. <https://doi.org/10.3171/2016.6.Jns152953>.
2. Olson JJ, Fadul CE, Brat DJ, Mukundan S, Ryken TC. Management of newly diagnosed glioblastoma: guidelines development, value and application. *Journal of neuro-oncology*. 2009;93(1): 1-23. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9838-z>.
3. Mut M. Surgical treatment of brain metastasis: a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(1): 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.10.013>.
4. Pedersen CL, Romner B. Current treatment of low grade astrocytoma: a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(1): 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.07.002>.
5. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *Journal of neurosurgery*. 2011;115(1): 3-8. <https://doi.org/10.3171/2011.2.Jns10998>.
6. McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery*. 2008;63(4): 700-707; author reply 707-708. <https://doi.org/10.1227/01.Neu.0000325729.41085.73>.
7. Valdes PA, Fan X, Ji S, Harris BT, Paulsen KD, Roberts DW. Estimation of brain deformation for volumetric image updating in protoporphyrin IX fluorescence-guided resection. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2010;88(1): 1-10. <https://doi.org/10.1159/000258143>.
8. Jenkinson MD, Barone DG, Bryant A, et al. Intraoperative imaging technology to maximise extent of resection for glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1: Cd012788. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012788.pub2>.
9. Eljamel MS, Mahboob SO. The effectiveness and cost-effectiveness of intraoperative imaging in high-grade glioma resection; a comparative review of intraoperative ALA, fluorescein, ultrasound and MRI. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 2016;16: 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.07.012>.

10. Mahboob SO, Eljamel M. Intraoperative image-guided surgery in neuro-oncology with specific focus on high-grade gliomas. *Future Oncol.* 2017;13(26): 2349-2361. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0195>.
11. Picart T, Armoiry X, Berthiller J, et al. Is fluorescence-guided surgery with 5-ala in eloquent areas for malignant gliomas a reasonable and useful technique? *Neurochirurgie.* 2017;63(3): 189-196. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2016.12.005>.
12. Della Puppa A, Lombardi G, Rossetto M, et al. Outcome of patients affected by newly diagnosed glioblastoma undergoing surgery assisted by 5-aminolevulinic acid guided resection followed by BCNU wafers implantation: a 3-year follow-up. *Journal of neuro-oncology.* 2017;131(2): 331-340. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2301-z>.
13. Marhold F, Mercea PA, Scheichel F, et al. Detailed analysis of 5-aminolevulinic acid induced fluorescence in different brain metastases at two specialized neurosurgical centers: experience in 157 cases. *Journal of neurosurgery.* 2019: 1-12. <https://doi.org/10.3171/2019.6.Jns1997>.
14. Barbagallo GMV, Morrone A, Certo F. Intraoperative Computed Tomography and Awake Craniotomy: A Useful and Safe Combination in Brain Surgery. *World Neurosurg.* 2018;119: e159-e166. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.078>.
15. Hosoda T, Takeuchi H, Hashimoto N, et al. Usefulness of intraoperative computed tomography in surgery for low-grade gliomas: a comparative study between two series without and with intraoperative computed tomography. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2011;51(7): 490-495. <https://doi.org/10.2176/nmc.51.490>.
16. Uhl E, Zausinger S, Morhard D, et al. Intraoperative computed tomography with integrated navigation system in a multidisciplinary operating suite. *Neurosurgery.* 2009;64(5 Suppl 2): 231-239; discussion 239-240. <https://doi.org/10.1227/01.Neu.0000340785.51492.B5>.
17. Girgis F, Zarabi H, Said M, Zhang L, Shahlaie K, Saez I. Comparison of Intraoperative Computed Tomography Scan with Postoperative Magnetic Resonance Imaging for Determining Deep Brain Stimulation Electrode Coordinates. *World Neurosurg.* 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.02.108>.

18. Reyns N, Leroy HA, Delmaire C, Derre B, Le-Rhun E, Lejeune JP. Intraoperative MRI for the management of brain lesions adjacent to eloquent areas. *Neurochirurgie*. 2017;63(3): 181-188. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2016.12.006>.
19. Roldan P, Garcia S, Gonzalez J, et al. [Low field intra-operative magnetic resonance imaging for brain tumour surgery: preliminary experience]. *Neurocirugia (Astur)*. 2017;28(3): 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2016.08.001>.
20. Moller MW, Andersen MS, Pedersen CB, Kristensen BW, Poulsen FR. Intraoperative low field MRI in transsphenoidal pituitary surgery. *Endocr Connect*. 2018;7(7): 897-906. <https://doi.org/10.1530/ec-18-0140>.
21. Bettmann MA. Intraoperative MRI for Treatment of High-Grade Glioma: Is It Cost-effective? *Radiology*. 2019;291(3): 698-699. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190337>.
22. Mahboob S, McPhillips R, Qiu Z, et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Resection of Gliomas: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2016;92: 255-263. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.05.007>.
23. Morin F, Courtecuisse H, Reinertsen I, et al. Brain-shift compensation using intraoperative ultrasound and constraint-based biomechanical simulation. *Med Image Anal*. 2017;40: 133-153. <https://doi.org/10.1016/j.media.2017.06.003>.
24. Camp SJ, Apostolopoulos V, Raptopoulos V, et al. Objective image analysis of real-time three-dimensional intraoperative ultrasound for intrinsic brain tumour surgery. *J Ther Ultrasound*. 2017;5: 2. <https://doi.org/10.1186/s40349-017-0084-0>.
25. Munkvold BKR, Bø HK, Jakola AS, et al. Tumor Volume Assessment in Low-Grade Gliomas: A Comparison of Preoperative Magnetic Resonance Imaging to Coregistered Intraoperative 3-Dimensional Ultrasound Recordings. *Neurosurgery*. 2018;83(2): 288-296. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx392>.
26. Unsgard G, Lindseth F. 3D ultrasound-guided resection of low-grade gliomas: principles and clinical examples. *Neurosurgical focus*. 2019;47(6): E9. <https://doi.org/10.3171/2019.9.Focus19605>.

27. Sweeney JF, Smith H, Taplin A, Perloff E, Adamo MA. Efficacy of intraoperative ultrasonography in neurosurgical tumor resection. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;21(5): 504-510. <https://doi.org/10.3171/2017.11.Peds17473>.
28. Newman PG, Rozycki GS. The history of ultrasound. *Surg Clin North Am.* 1998;78(2): 179-195. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70308-x](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70308-x).
29. Reid MH. Ultrasonic visualization of a cervical cord cystic astrocytoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1978;131(5): 907-908. <https://doi.org/10.2214/ajr.131.5.907>.
30. Chandler WF, Knake JE, McGillicuddy JE, Lillehei KO, Silver TM. Intraoperative use of real-time ultrasonography in neurosurgery. *Journal of neurosurgery.* 1982;57(2): 157-163. <https://doi.org/10.3171/jns.1982.57.2.0157>.
31. Sastry R, Bi WL, Pieper S, et al. Applications of Ultrasound in the Resection of Brain Tumors. *J Neuroimaging.* 2017;27(1): 5-15. <https://doi.org/10.1111/jon.12382>.
32. Dohrmann GJ, Rubin JM. History of intraoperative ultrasound in neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am.* 2001;12(1): 155-166, ix.
33. Siekmann M, Lothes T, König R, Wirtz CR, Coburger J. Experimental study of sector and linear array ultrasound accuracy and the influence of navigated 3D-reconstruction as compared to MRI in a brain tumor model. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2018;13(3): 471-478. <https://doi.org/10.1007/s11548-018-1705-y>.
34. Riccabona M, Nelson TR, Weitzer C, Resch B, Pretorius DP. Potential of three-dimensional ultrasound in neonatal and paediatric neurosonography. *Eur Radiol.* 2003;13(9): 2082-2093. <https://doi.org/10.1007/s00330-003-1845-4>.
35. Nelson TR, Pretorius DH, Hull A, Riccabona M, Sklansky MS, James G. Sources and impact of artifacts on clinical three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(4): 374-383. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00180.x>.
36. Thijssen JM, Weijers G, de Korte CL. Objective performance testing and quality assurance of medical ultrasound equipment. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33(3): 460-471. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.09.006>.
37. Goldstein A. Follow-up on "Real-time B-mode ultrasound quality control test

BIBLIOGRAFÍA

- procedures". *Med Phys*. 2000;27(11): 2636. <https://doi.org/10.1118/1.1320060>.
38. Sassaroli E, Crake C, Scorza A, Kim D-S, Park M-A. Image quality evaluation of ultrasound imaging systems: advanced B-modes. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2019;20: 115-124. <https://doi.org/10.1002/acm2.12544>.
39. Sconfienza LM, Mauri G, Secchi F. Ultrasound System Setup and General Semeiology. *Intraoperative Ultrasound (IOUS) in Neurosurgery*. Springer International Publishing; 2016:21-28.
40. Segura-Grau A, Saez-Fernandez A, Rodriguez-Lorenzo A, Diaz-Rodriguez N. [Abdominal ultrasound course an introduction to the ultrasound technique. Physical basis. Ultrasound language]. *Semergen*. 2014;40(1): 42-46. <https://doi.org/10.1016/j.semerng.2013.09.008>.
41. Sun H, Zhao JZ. Application of intraoperative ultrasound in neurological surgery. *Minimally invasive neurosurgery : MIN*. 2007;50(3): 155-159. <https://doi.org/10.1055/s-2007-985146>.
42. Katz JF, Yucel EK. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med*. 2011;364(21): 2075-2076; author reply 2076. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1103704>.
43. Kessler C, Bhandarkar S. Ultrasound training for medical students and internal medicine residents--a needs assessment. *J Clin Ultrasound*. 2010;38(8): 401-408. <https://doi.org/10.1002/jcu.20719>.
44. Prada F, Bene MD, Moiraghi A, DiMeco F. Echographic Brain Semeiology and Topographic Anatomy According to Surgical Approaches. *Intraoperative Ultrasound (IOUS) in Neurosurgery*. Springer:29-39.
45. Sosna J, Barth MM, Kruskal JB, Kane RA. Intraoperative sonography for neurosurgery. *J Ultrasound Med*. 2005;24(12): 1671-1682. <https://doi.org/10.7863/jum.2005.24.12.1671>.
46. Ihnatsenka B, Boezaart AP. Ultrasound: Basic understanding and learning the language. *Int J Shoulder Surg*. 2010;4(3): 55-62. <https://doi.org/10.4103/0973-6042.76960>.

47. Hatfield MK, Rubin JM, Gebarski SS, Silbergleit R. Intraoperative sonography in low-grade gliomas. *J Ultrasound Med.* 1989;8(3): 131-134. <https://doi.org/10.7863/jum.1989.8.3.131>.
48. Moiyadi AV, Shetty P, John R. Non-enhancing gliomas: does intraoperative ultrasonography improve resections? *Ultrasonography.* 2019;38(2): 156-165. <https://doi.org/10.14366/usg.18032>.
49. Moiyadi AV, Shetty P, Degaonkar A. Resection of Pediatric Brain Tumors: Intraoperative Ultrasound Revisited. *J Pediatr Neurosci.* 2017;12(1): 19-23. https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_141_16.
50. Coburger J, Wirtz CR, Konig RW. Impact of extent of resection and recurrent surgery on clinical outcome and overall survival in a consecutive series of 170 patients for glioblastoma in intraoperative high field magnetic resonance imaging. *J Neurosurg Sci.* 2017;61(3): 233-244. <https://doi.org/10.23736/s0390-5616.16.03284-7>.
51. Higuera AP, Cabañas F. *Neuroultrasonografía clínica*. Madrid: Ediciones Norma; 1990.
52. Zakhary R, Keles GE, Berger MS. Intraoperative imaging techniques in the treatment of brain tumors. *Curr Opin Oncol.* 1999;11(3): 152-156. <https://doi.org/10.1097/00001622-199905000-00002>.
53. Ivanov M, Wilkins S, Poeta I, Brodbelt A. Intraoperative ultrasound in neurosurgery - a practical guide. *Br J Neurosurg.* 2010;24(5): 510-517. <https://doi.org/10.3109/02688697.2010.495165>.
54. Del Bene M, Perin A, Casali C, et al. Advanced Ultrasound Imaging in Glioma Surgery: Beyond Gray-Scale B-mode. *Front Oncol.* 2018;8: 576-576. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00576>.
55. Le Roux PD, Berger MS, Wang K, Mack LA, Ojemann GA. Low grade gliomas: comparison of intraoperative ultrasound characteristics with preoperative imaging studies. *Journal of neuro-oncology.* 1992;13(2): 189-198. <https://doi.org/10.1007/bf00172770>.

BIBLIOGRAFÍA

56. Moiyadi AV. Objective assessment of intraoperative ultrasound in brain tumors. *Acta neurochirurgica*. 2014;156(4): 703-704. <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2010-3>.
57. Rygh OM, Selbekk T, Torp SH, Lydersen S, Hernes TA, Unsgaard G. Comparison of navigated 3D ultrasound findings with histopathology in subsequent phases of glioblastoma resection. *Acta neurochirurgica*. 2008;150(10): 1033-1041; discussion 1042. <https://doi.org/10.1007/s00701-008-0017-3>.
58. Iriarte Posse IPC, Carles; Balias Matas, Ramón; Cerezal Pesquera, Luís. 2. Manejo del ecógrafo y ecografía de las estructuras fundamentales. *Ecografía Musculoesquelética Exploración de la Anatomía y la Patología*. Panamericana; 2020:9-20.
59. Coburger J, König RW. Intraoperative Findings in Brain Tumor Surgery. In: Francesco Prada LS, Alberto Martegani, Francesco DiMeco, ed. *Intraoperative Ultrasound (IOUS) in Neurosurgery*. Springer International Publishing; 2016:41-58.
60. Masuzawa H, Kanazawa I, Kamitani H, Sato J. Intraoperative ultrasonography through a burr-hole. *Acta neurochirurgica*. 1985;77(1-2): 41-45. <https://doi.org/10.1007/bf01402304>.
61. Frank Lindseth, Thomas Langø, Tormod Selbekk, et al. *Ultrasound-Based Guidance and Therapy, Advancements and Breakthroughs in Ultrasound Imaging*: IntechOpen; 2013.
62. Serra C, Stauffer A, Actor B, et al. Intraoperative high frequency ultrasound in intracerebral high-grade tumors. *Ultraschall Med*. 2012;33(7): E306-e312. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325369>.
63. Coburger J, Scheuerle A, Kapapa T, et al. Sensitivity and specificity of linear array intraoperative ultrasound in glioblastoma surgery: a comparative study with high field intraoperative MRI and conventional sector array ultrasound. *Neurosurg Rev*. 2015;38(3): 499-509; discussion 509. <https://doi.org/10.1007/s10143-015-0627-1>.
64. Coburger J, Scheuerle A, Thal DR, et al. Linear array ultrasound in low-grade glioma surgery: histology-based assessment of accuracy in comparison to conventional

- intraoperative ultrasound and intraoperative MRI. *Acta neurochirurgica*. 2015;157(2): 195-206. <https://doi.org/10.1007/s00701-014-2314-3>.
65. Aliasgar V, Moiyadi, Unsgård G. Navigable Ultrasound, 3D Ultrasound and Fusion Imaging in Neurosurgery. In: Prada F, Solbiati L, Martegani A, DiMeco F, eds. *Intraoperative Ultrasound (IOUS) in Neurosurgery*. Springer; 2016:135-145.
66. Nabavi A, Black PM, Gering DT, et al. Serial intraoperative magnetic resonance imaging of brain shift. *Neurosurgery*. 2001;48(4): 787-797; discussion 797-788. <https://doi.org/10.1097/00006123-200104000-00019>.
67. Coburger J, König RW, Scheuerle A, et al. Navigated high frequency ultrasound: description of technique and clinical comparison with conventional intracranial ultrasound. *World Neurosurg*. 2014;82(3-4): 366-375. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.05.025>.
68. Pagoulatos N, Haynor DR, Kim Y. A fast calibration method for 3-D tracking of ultrasound images using a spatial localizer. *Ultrasound Med Biol*. 2001;27(9): 1219-1229. [https://doi.org/10.1016/s0301-5629\(01\)00431-8](https://doi.org/10.1016/s0301-5629(01)00431-8).
69. Tirakotai W, Miller D, Heinze S, Benes L, Bertalanffy H, Sure U. A novel platform for image-guided ultrasound. *Neurosurgery*. 2006;58(4): 710-718; discussion 710-718. <https://doi.org/10.1227/01.Neu.0000204454.52414.7a>.
70. Miller D, Heinze S, Tirakotai W, et al. Is the image guidance of ultrasonography beneficial for neurosurgical routine? *Surgical neurology*. 2007;67(6): 579-587; discussion 587-578. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2006.07.021>.
71. Renovanz M, Hickmann AK, Henkel C, Nadjji-Ohl M, Hopf NJ. Navigated versus non-navigated intraoperative ultrasound: is there any impact on the extent of resection of high-grade gliomas? A retrospective clinical analysis. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2014;75(3): 224-230. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1356486>.
72. Dias S, Sarnthein J, Jehli E, Neidert MC, Regli L, Bozinov O. Safeness and Utility of Concomitant Intraoperative Monitoring with Intraoperative Magnetic Resonance

BIBLIOGRAFÍA

- Imaging in Children: A Pilot Study. *World Neurosurg.* 2018;115: e637-e644. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.123>.
73. Yamasaki T, Moritake K, Takaya M, et al. Intraoperative use of Doppler ultrasound and endoscopic monitoring in the stereotactic biopsy of malignant brain tumors. Technical note. *Journal of neurosurgery.* 1994;80(3): 570-574. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.3.0570>.
74. Unsgaard G, Selbekk T, Brostrup Müller T, et al. Ability of navigated 3D ultrasound to delineate gliomas and metastases – comparison of image interpretations with histopathology. *Acta Neurochirurgica.* 2005;147(12): 1259-1269. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0624-1>.
75. Prada F, Bene MD, Fornaro R, et al. Identification of residual tumor with intraoperative contrast-enhanced ultrasound during glioblastoma resection. *Neurosurg Focus.* 2016;40(3): E7. <https://doi.org/10.3171/2015.11.Focus15573>.
76. Krishnaswamy V, Prakash Srinivasan J, Chandra Gabbita A, Ram S. Common man's intraoperative ultrasound: Basic Sonosite™ probe doubling as real time neuronavigator. *Interdisciplinary Neurosurgery.* 2020;21: 100734. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.inat.2020.100734>.
77. Rubin JM, Quint DJ. Intraoperative US versus intraoperative MR imaging for guidance during intracranial neurosurgery. *Radiology.* 2000;215(3): 917-918. <https://doi.org/10.1148/radiology.215.3.r00ap45917>.
78. Bierig SM, Jones A. Accuracy and Cost Comparison of Ultrasound Versus Alternative Imaging Modalities, Including CT, MR, PET, and Angiography. *Journal of Diagnostic Medical Sonography.* 2009;25(3): 138-144. <https://doi.org/10.1177/8756479309336240>.
79. Prada F, Del Bene M, Mattei L, et al. Fusion imaging for intra-operative ultrasound-based navigation in neurosurgery. *J Ultrasound.* 2014;17(3): 243-251. <https://doi.org/10.1007/s40477-014-0111-8>.
80. Martegani A, Mattei L, Aiani L. US Physics, Basic Principles, and Clinical

Application. In: Prada F, Solbiati L, Martegani A, DiMeco F, eds. *Intraoperative Ultrasound (IOUS) in Neurosurgery*. 2016:9-17.

81. Zhang G, Li Z, Si D, Shen L. Diagnostic ability of intraoperative ultrasound for identifying tumor residual in glioma surgery operation. *Oncotarget*. 2017;8(42): 73105-73114. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20394>.

82. Cheng LG, He W, Zhang HX, et al. Intraoperative Contrast Enhanced Ultrasound Evaluates the Grade of Glioma. *Biomed Res Int*. 2016;2016: 2643862. <https://doi.org/10.1155/2016/2643862>.

83. Gerganov VM, Samii A, Giordano M, Samii M, Fahlbusch R. Two-dimensional high-end ultrasound imaging compared to intraoperative MRI during resection of low-grade gliomas. *J Clin Neurosci*. 2011;18(5): 669-673. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.08.017>.

84. Solheim O, Selbekk T, Jakola AS, Unsgård G. Ultrasound-guided operations in unselected high-grade gliomas--overall results, impact of image quality and patient selection. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(11): 1873-1886. <https://doi.org/10.1007/s00701-010-0731-5>.

85. Mursch K, Scholz M, Brück W, Behnke-Mursch J. The value of intraoperative ultrasonography during the resection of relapsed irradiated malignant gliomas in the brain. *Ultrasonography*. 2017;36(1): 60-65. <https://doi.org/10.14366/usg.16015>.

86. Walker AJ, Ruzevick J, Malayeri AA, et al. Postradiation imaging changes in the CNS: how can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Future Oncol*. 2014;10(7): 1277-1297. <https://doi.org/10.2217/fon.13.271>.

87. Feldman MK, Katyal S, Blackwood MS. US artifacts. *Radiographics*. 2009;29(4): 1179-1189. <https://doi.org/10.1148/rg.294085199>.

88. Baad M, Lu ZF, Reiser I, Paushter D. Clinical Significance of US Artifacts. *Radiographics*. 2017;37(5): 1408-1423. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160175>.

89. Kurjak A, Chervenak FA. *Ecografía En Obstetricia Y Ginecología*: Editorial Medica Panamericana Sa de; 2009.

BIBLIOGRAFÍA

90. Sommer FG, Filly RA, Minton MJ. Acoustic shadowing due to refractive and reflective effects. *AJR Am J Roentgenol.* 1979;132(6): 973-979. <https://doi.org/10.2214/ajr.132.6.973>.
91. Ganau M, Ligarotti GK, Apostolopoulos V. Real-time intraoperative ultrasound in brain surgery: neuronavigation and use of contrast-enhanced image fusion. *Quant Imaging Med Surg.* 2019;9(3): 350-358. <https://doi.org/10.21037/qims.2019.03.06>.
92. Della Pepa GM, Ius T, La Rocca G, et al. 5-Aminolevulinic Acid and Contrast-Enhanced Ultrasound: The Combination of the Two Techniques to Optimize the Extent of Resection in Glioblastoma Surgery. *Neurosurgery.* 2020. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa037>.
93. Gerganov VM, Samii A, Akbarian A, Stieglitz L, Samii M, Fahlbusch R. Reliability of intraoperative high-resolution 2D ultrasound as an alternative to high-field strength MR imaging for tumor resection control: a prospective comparative study. *Journal of neurosurgery.* 2009;111(3): 512-519. <https://doi.org/10.3171/2009.2.Jns08535>.
94. Jakola AS, Jorgensen A, Selbekk T, et al. Animal study assessing safety of an acoustic coupling fluid that holds the potential to avoid surgically induced artifacts in 3D ultrasound guided operations. *BMC Med Imaging.* 2014;14: 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2342-14-11>.
95. Selbekk T, Jakola AS, Solheim O, et al. Ultrasound imaging in neurosurgery: approaches to minimize surgically induced image artefacts for improved resection control. *Acta neurochirurgica.* 2013;155(6): 973-980. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1647-7>.
96. Leclercq D, Delmaire C, de Champfleury NM, Chiras J, Lehericy S. Diffusion tractography: methods, validation and applications in patients with neurosurgical lesions. *Neurosurg Clin N Am.* 2011;22(2): 253-268, ix. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.004>.
97. Mair R, Heald J, Poeta I, Ivanov M. A practical grading system of ultrasonographic

- visibility for intracerebral lesions. *Acta neurochirurgica*. 2013;155(12): 2293-2298. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1868-9>.
98. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6): 803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
99. Baskan O, Silav G, Sari R, Canoz O, Elmaci I. Relationship of intraoperative ultrasound characteristics with pathological grades and Ki-67 proliferation index in intracranial gliomas. *J Med Ultrason (2001)*. 2015;42(2): 231-237. <https://doi.org/10.1007/s10396-014-0593-1>.
100. Policicchio D, Doda A, Sgaramella E, Ticca S, Veneziani Santonio F, Boccaletti R. Ultrasound-guided brain surgery: echographic visibility of different pathologies and surgical applications in neurosurgical routine. *Acta neurochirurgica*. 2018;160(6): 1175-1185. <https://doi.org/10.1007/s00701-018-3532-x>.
101. Tronnier VM, Bonsanto MM, Staubert A, Knauth M, Kunze S, Wirtz CR. Comparison of intraoperative MR imaging and 3D-navigated ultrasonography in the detection and resection control of lesions. *Neurosurgical focus*. 2001;10(2): E3. <https://doi.org/10.3171/foc.2001.10.2.4>.
102. Coburger J, Scheuerle A, Pala A, Thal D, Wirtz CR, König R. Histopathological Insights on Imaging Results of Intraoperative Magnetic Resonance Imaging, 5-Aminolevulinic Acid, and Intraoperative Ultrasound in Glioblastoma Surgery. *Neurosurgery*. 2017;81(1): 165-174. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyw143>.
103. Sahm F, Capper D, Jeibmann A, et al. Addressing diffuse glioma as a systemic brain disease with single-cell analysis. *Arch Neurol*. 2012;69(4): 523-526. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.2910>.
104. Reinacher PC, van Velthoven V. Intraoperative ultrasound imaging: practical applicability as a real-time navigation system. *Acta Neurochir Suppl*. 2003;85: 89-93. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6043-5_12.

BIBLIOGRAFÍA

105. LeRoux PD, Berger MS, Ojemann GA, Wang K, Mack LA. Correlation of intraoperative ultrasound tumor volumes and margins with preoperative computerized tomography scans. An intraoperative method to enhance tumor resection. *Journal of neurosurgery*. 1989;71(5 Pt 1): 691-698. <https://doi.org/10.3171/jns.1989.71.5.0691>.
106. Garbow JR, Tsien CI, Beeman SC. Preclinical MRI: Studies of the irradiated brain. *J Magn Reson*. 2018;292: 73-81. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2018.03.011>.
107. Kessler AT, Bhatt AA. Brain tumour post-treatment imaging and treatment-related complications. *Insights Imaging*. 2018;9(6): 1057-1075. <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0661-y>.
108. Jenkinson MD, du Plessis DG, Smith TS, Joyce KA, Warnke PC, Walker C. Histological growth patterns and genotype in oligodendroglial tumours: correlation with MRI features. *Brain*. 2006;129(Pt 7): 1884-1891. <https://doi.org/10.1093/brain/awl108>.
109. Smits M. Imaging of oligodendroglioma. *Br J Radiol*. 2016;89(1060): 20150857. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150857>.
110. Upadhyay N, Waldman AD. Conventional MRI evaluation of gliomas. *Br J Radiol*. 2011;84 Spec No 2(Spec Iss 2): S107-111. <https://doi.org/10.1259/bjr/65711810>.
111. Lilja A, Bergström K, Spännare B, Olsson Y. Reliability of computed tomography in assessing histopathological features of malignant supratentorial gliomas. *J Comput Assist Tomogr*. 1981;5(5): 625-636.
112. Mikkelsen VE, Dai HY, Stensjøen AL, et al. MGMT Promoter Methylation Status Is Not Related to Histological or Radiological Features in IDH Wild-type Glioblastomas. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2020;79(8): 855-862. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlaa060>.
113. Zlochower A, Chow DS, Chang P, Khatri D, Boockvar JA, Filippi CG. Deep Learning AI Applications in the Imaging of Glioma. *Top Magn Reson Imaging*. 2020;29(2): 115-110. <https://doi.org/10.1097/rmr.000000000000237>.
114. Hammoud MA, Ligon BL, elSouki R, Shi WM, Schomer DF, Sawaya R. Use of intraoperative ultrasound for localizing tumors and determining the extent of resection:

- a comparative study with magnetic resonance imaging. *Journal of neurosurgery*. 1996;84(5): 737-741. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.5.0737>.
115. Moiyadi AV, Shetty P. Direct navigated 3D ultrasound for resection of brain tumors: a useful tool for intraoperative image guidance. *Neurosurgical focus*. 2016;40(3): E5. <https://doi.org/10.3171/2015.12.Focus15529>.
116. Shinoura N, Takahashi M, Yamada R. Delineation of brain tumor margins using intraoperative sononavigation: implications for tumor resection. *J Clin Ultrasound*. 2006;34(4): 177-183. <https://doi.org/10.1002/jcu.20219>.
117. Johnson PC, Hunt SJ, Drayer BP. Human cerebral gliomas: correlation of postmortem MR imaging and neuropathologic findings. *Radiology*. 1989;170(1 Pt 1): 211-217. <https://doi.org/10.1148/radiology.170.1.2535765>.
118. Tovi M, Hartman M, Lilja A, Ericsson A. MR imaging in cerebral gliomas. Tissue component analysis in correlation with histopathology of whole-brain specimens. *Acta Radiol*. 1994;35(5): 495-505.
119. Lunsford LD, Martinez AJ, Latchaw RE. Magnetic resonance imaging does not define tumor boundaries. *Acta radiologica Supplementum*. 1986;369: 154-156.
120. Wu D-F, He W, Lin S, Zee C-S, Han B. The real-time ultrasonography for fusion image in glioma neurosurgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;175: 84-90. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.10.009>.
121. Tejada Solís S, de Quintana Schmidt C, Gonzalez Sánchez J, et al. Intraoperative imaging in the neurosurgery operating theatre: A review of the most commonly used techniques for brain tumour surgery. *Neurocirugía (Astur)*. 2020;31(4): 184-194. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2019.08.007>.
122. Roldán P, Garcia S, Gonzalez Sanchez J, et al. Low field intra-operative magnetic resonance imaging for brain tumour surgery: Preliminary experience. *Neurocirugía (English Edition)*. 2017;28. <https://doi.org/10.1016/j.neucie.2017.02.001>.
123. Feigl GC, Heckl S, Kullmann M, et al. Review of first clinical experiences with a 1.5

Tesla ceiling-mounted moveable intraoperative MRI system in Europe. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2019;19(1): 24-30. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2018.3777>.

124. Scherer M, Ahmeti H, Roder C, et al. Surgery for Diffuse WHO Grade II Gliomas: Volumetric Analysis of a Multicenter Retrospective Cohort From the German Study Group for Intraoperative Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery*. 2020;86(1): E64-e74. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz397>.

125. Šteňo A, Hollý V, Mendel P, et al. Navigated 3D-ultrasound versus conventional neuronavigation during awake resections of eloquent low-grade gliomas: a comparative study at a single institution. *Acta neurochirurgica*. 2018;160(2): 331-342. <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3377-8>.

126. Duffau H, Capelle L, Denvil D, 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. *Journal of neurosurgery*. 2003;98(4): 764-778. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.98.4.0764>.

127. Šteňo A, Karlík M, Mendel P, Čík M, Šteňo J. Navigated three-dimensional intraoperative ultrasound-guided awake resection of low-grade glioma partially infiltrating optic radiation. *Acta neurochirurgica*. 2012;154(7): 1255-1262. <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1357-6>.

128. Lindner D, Trantakis C, Renner C, et al. Application of intraoperative 3D ultrasound during navigated tumor resection. *Minimally invasive neurosurgery : MIN*. 2006;49(4): 197-202. <https://doi.org/10.1055/s-2006-947997>.

129. Erdoğan N, Tucer B, Mavili E, Menkü A, Kurtsoy A. Ultrasound Guidance in Intracranial Tumor Resection: Correlation with Postoperative Magnetic Resonance Findings. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2005;46: 743-749. <https://doi.org/10.1080/02841850500223208>.

130. Pino MA, Imperato A, Musca I, et al. New Hope in Brain Glioma Surgery: The Role of Intraoperative Ultrasound. A Review. *Brain Sci*. 2018;8(11). <https://doi.org/10.3390/brainsci8110202>.

131. Orringer D, Lau D, Khatri S, et al. Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival. *Journal of neurosurgery*. 2012;117(5): 851-859. <https://doi.org/10.3171/2012.8.Jns12234>.
132. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *Journal of neurosurgery*. 2008;109(5): 835-841. <https://doi.org/10.3171/jns/2008/109/11/0835>.
133. Barone DG, Lawrie TA, Hart MG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1): Cd009685. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009685.pub2>.
134. Cheon JE. Intraoperative neurosonography revisited: effective neuronavigation in pediatric neurosurgery. *Ultrasonography*. 2015;34(2): 79-87. <https://doi.org/10.14366/usg.14054>.
135. Lam CH, Hall WA, Truwit CL, Liu H. Intra-operative MRI-guided approaches to the pediatric posterior fossa tumors. *Pediatr Neurosurg*. 2001;34(6): 295-300. <https://doi.org/10.1159/000056041>.
136. Roth J, Biyani N, Beni-Adani L, Constantini S. Real-time neuronavigation with high-quality 3D ultrasound SonoWand in pediatric neurosurgery. *Pediatr Neurosurg*. 2007;43(3): 185-191. <https://doi.org/10.1159/000098830>.
137. Rossi M, Gay L, Ambroggi F, et al. Association of supratotal resection with progression-free survival, malignant transformation, and overall survival in lower-grade gliomas. *Neuro-Oncology*. 2020. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa225>.
138. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(9): 1323-1341. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001>.
139. Renner C, Lindner D, Schneider JP, Meixensberger J. Evaluation of intra-operative ultrasound imaging in brain tumor resection: a prospective study. *Neurol Res*. 2005;27(4): 351-357. <https://doi.org/10.1179/016164105x40039>.

BIBLIOGRAFÍA

140. Geirsson RT, Christie AD, Patel N. Ultrasound volume measurements comparing a prolate ellipsoid method with a parallel planimetric area method against a known volume. *J Clin Ultrasound.* 1982;10(7): 329-332. <https://doi.org/10.1002/jcu.1870100707>.
141. Griffiths CJ, Murray A, Ramsden PD. Accuracy and repeatability of bladder volume measurement using ultrasonic imaging. *J Urol.* 1986;136(4): 808-812. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)45086-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)45086-5).
142. LeRoux PD, Winter TC, Berger MS, Mack LA, Wang K, Elliott JP. A comparison between preoperative magnetic resonance and intraoperative ultrasound tumor volumes and margins. *J Clin Ultrasound.* 1994;22(1): 29-36. <https://doi.org/10.1002/jcu.1870220107>.
143. Fornage BD. Measuring masses on cross-sectional images. *Radiology.* 1993;187(1): 289. <https://doi.org/10.1148/radiology.187.1.8451431>.
144. Hartov A, Roberts DW, Paulsen KD. A comparative analysis of coregistered ultrasound and magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Neurosurgery.* 2008;62(3 Suppl 1): 91-99; discussion 99-101. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000317377.15196.45>.
145. Morgan CJ, Aban I. Methods for evaluating the agreement between diagnostic tests. *Journal of Nuclear Cardiology.* 2016;23(3): 511-513. <https://doi.org/10.1007/s12350-015-0175-7>.
146. Bartko JJ. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep.* 1966;19(1): 3-11. <https://doi.org/10.2466/pr0.1966.19.1.3>.
147. Singhal A, Ross Hengel A, Steinbok P, Doug Cochrane D. Intraoperative ultrasound in pediatric brain tumors: does the surgeon get it right? *Childs Nerv Syst.* 2015;31(12): 2353-2357. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2805-4>.
148. Woydt M, Krone A, Becker G, Schmidt K, Roggendorf W, Roosen K. Correlation of intra-operative ultrasound with histopathologic findings after tumour resection in supratentorial gliomas. A method to improve gross total tumour resection. *Acta*

- neurochirurgica*. 1996;138(12): 1391-1398. <https://doi.org/10.1007/bf01411117>.
149. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(5): 392-401. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(06\)70665-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(06)70665-9).
150. Zhao S, Wu J, Wang C, et al. Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(5): e63682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063682>.
151. Mansouri A, Mansouri S, Hachem LD, et al. The role of 5-aminolevulinic acid in enhancing surgery for high-grade glioma, its current boundaries, and future perspectives: A systematic review. *Cancer*. 2016;122(16): 2469-2478. <https://doi.org/10.1002/cncr.30088>.
152. Tsugu A, Ishizaka H, Mizokami Y, et al. Impact of the combination of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence with intraoperative magnetic resonance imaging-guided surgery for glioma. *World Neurosurg*. 2011;76(1-2): 120-127. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.02.005>.
153. Gessler F, Forster MT, Duetzmann S, et al. Combination of Intraoperative Magnetic Resonance Imaging and Intraoperative Fluorescence to Enhance the Resection of Contrast Enhancing Gliomas. *Neurosurgery*. 2015;77(1): 16-22; discussion 22. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000000729>.
154. Barbagallo GMV, Palmucci S, Visocchi M, et al. Portable Intraoperative Computed Tomography Scan in Image-Guided Surgery for Brain High-grade Gliomas: Analysis of Technical Feasibility and Impact on Extent of Tumor Resection. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2016;12(1): 19-30. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000001112>.
155. Moiyadi A, Shetty P. Navigable intraoperative ultrasound and fluorescence-guided resections are complementary in resection control of malignant gliomas: one size does not fit all. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2014;75(6): 434-441.

BIBLIOGRAFÍA

<https://doi.org/10.1055/s-0034-1372436>.

156. Elmesallamy WAEA. The role of intraoperative ultrasound in gross total resection of brain mass lesions and outcome. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2019;55(1): 73. <https://doi.org/10.1186/s41983-019-0117-4>.

157. Wang Y, Wang Y, Dong Y, Wang Y. The value of intraoperative ultrasonography in neurosurgery. *J Med Ultrason* (2001). 2006;33(1): 61-64. <https://doi.org/10.1007/s10396-005-0077-4>.

158. Berntsen EM, Gulati S, Solheim O, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Tractography Incorporated Into an Intraoperative 3-Dimensional Ultrasound-Based Neuronavigation System: Impact on Therapeutic Strategies, Extent of Resection, and Clinical Outcome. *Neurosurgery*. 2010;67(2): 251-264. <https://doi.org/10.1227/01.Neu.0000371731.20246.Ac>.

159. Bø HK, Solheim O, Kvistad KA, et al. Intraoperative 3D ultrasound-guided resection of diffuse low-grade gliomas: radiological and clinical results. *Journal of neurosurgery*. 2019;132(2): 518-529. <https://doi.org/10.3171/2018.10.Jns181290>.

160. Wang J, Liu X, Hou WH, et al. The relationship between intra-operative ultrasonography and pathological grade in cerebral glioma. *J Int Med Res*. 2008;36(6): 1426-1434. <https://doi.org/10.1177/147323000803600632>.

161. Nossek E, Matot I, Shahar T, et al. Intraoperative seizures during awake craniotomy: incidence and consequences: analysis of 477 patients. *Neurosurgery*. 2013;73(1): 135-140; discussion 140. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000429847.91707.97>.

162. Serletis D, Bernstein M. Prospective study of awake craniotomy used routinely and nonselectively for supratentorial tumors. *Journal of neurosurgery*. 2007;107(1): 1-6. <https://doi.org/10.3171/jns-07/07/0001>.

163. Sacko O, Lauwers-Cances V, Brauge D, Sesay M, Brenner A, Roux FE. Awake craniotomy vs surgery under general anesthesia for resection of supratentorial lesions. *Neurosurgery*. 2011;68(5): 1192-1198; discussion 1198-1199.

<https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31820c02a3>.

164. Almeida JP, Chaichana KL, Rincon-Torroella J, Quinones-Hinojosa A. The value of extent of resection of glioblastomas: clinical evidence and current approach. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(2): 517. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0517-x>.

165. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30(20): 2559-2565. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.4818>.

166. Fugate JE. Complications of Neurosurgery. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015;21(5 Neurocritical Care): 1425-1444. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000227>.

167. Tebo CC, Evins AI, Christos PJ, Kwon J, Schwartz TH. Evolution of cranial epilepsy surgery complication rates: a 32-year systematic review and meta-analysis. *Journal of neurosurgery*. 2014;120(6): 1415-1427. <https://doi.org/10.3171/2014.1.Jns131694>.

168. Hervey-Jumper SL, Li J, Lau D, et al. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. *Journal of neurosurgery*. 2015;123(2): 325-339. <https://doi.org/10.3171/2014.10.Jns141520>.

169. Watanabe M, Sakai D, Matsuyama D, Yamamoto Y, Sato M, Mochida J. Risk factors for surgical site infection following spine surgery: efficacy of intraoperative saline irrigation. *J Neurosurg Spine*. 2010;12(5): 540-546. <https://doi.org/10.3171/2009.11.Spine09308>.

170. Hayashi T, Shirane R, Yokosawa M, Kimiwada T, Tominaga T. Efficacy of intraoperative irrigation with saline for preventing shunt infection. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;6(3): 273-276. <https://doi.org/10.3171/2010.5.Peds1018>.

171. Bekelis K, Coy S, Simmons N. Operative Duration and Risk of Surgical Site Infection in Neurosurgery. *World Neurosurg*. 2016;94: 551-555.e556. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.07.077>.

172. Patel S, Thompson D, Innocent S, Narbad V, Selway R, Barkas K. Risk factors for surgical site infections in neurosurgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2019;101(3): 220-225. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2019.0001>.

BIBLIOGRAFÍA

173. Chang SM, Parney IF, McDermott M, et al. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *Journal of neurosurgery*. 2003;98(6): 1175-1181. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.98.6.1175>.
174. Taylor WA, Thomas NW, Wellings JA, Bell BA. Timing of postoperative intracranial hematoma development and implications for the best use of neurosurgical intensive care. *Journal of neurosurgery*. 1995;82(1): 48-50. <https://doi.org/10.3171/jns.1995.82.1.0048>.
175. Duffau H, Moritz-Gasser S, Gatignol P. Functional outcome after language mapping for insular World Health Organization Grade II gliomas in the dominant hemisphere: experience with 24 patients. *Neurosurgical focus*. 2009;27(2): E7. <https://doi.org/10.3171/2009.5.Focus0938>.
176. Gempt J, Förschler A, Buchmann N, et al. Postoperative ischemic changes following resection of newly diagnosed and recurrent gliomas and their clinical relevance. *Journal of neurosurgery*. 2013;118(4): 801-808. <https://doi.org/10.3171/2012.12.Jns12125>.
177. Zetterling M, Elf K, Semnic R, Latini F, Engström ER. Time course of neurological deficits after surgery for primary brain tumours. *Acta neurochirurgica*. 2020;162(12): 3005-3018. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04425-3>.
178. Hentschel SJ, Lang FF. Surgical resection of intrinsic insular tumors. *Neurosurgery*. 2005;57(1 Suppl): 176-183; discussion 176-183. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000163603.70972.ab>.
179. Trinh VT, Fahim DK, Shah K, et al. Subcortical injury is an independent predictor of worsening neurological deficits following awake craniotomy procedures. *Neurosurgery*. 2013;72(2): 160-169. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31827b9a11>.
180. Rahman M, Abbatematteo J, Leo EKD, et al. The effects of new or worsened postoperative neurological deficits on survival of patients with glioblastoma. *Journal of Neurosurgery JNS*. 2017;127(1): 123. <https://doi.org/10.3171/2016.7.Jns16396>.

181. Jakola AS, Gulati S, Weber C, Unsgård G, Solheim O. Postoperative deterioration in health related quality of life as predictor for survival in patients with glioblastoma: a prospective study. *PLoS One*. 2011;6(12): e28592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028592>.
182. Pallud J, Audureau E, Blonski M, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain*. 2014;137(Pt 2): 449-462. <https://doi.org/10.1093/brain/awt345>.
183. Duffau H. A personal consecutive series of surgically treated 51 cases of insular WHO Grade II glioma: advances and limitations. *Journal of neurosurgery*. 2009;110(4): 696-708. <https://doi.org/10.3171/2008.8.Jns08741>.
184. Zentner J, Meyer B, Stangl A, Schramm J. Intrinsic tumors of the insula: a prospective surgical study of 30 patients. *Journal of neurosurgery*. 1996;85(2): 263-271. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.2.0263>.
185. Yaşargil MG, Reeves JD. Tumours of the limbic and paralimbic system. *Acta neurochirurgica*. 1992;116(2-4): 147-149. <https://doi.org/10.1007/bf01540867>.
186. Simon M, Neuloh G, von Lehe M, Meyer B, Schramm J. Insular gliomas: the case for surgical management. *Journal of neurosurgery*. 2009;110(4): 685-695. <https://doi.org/10.3171/2008.7.Jns17639>.
187. Zhang X, Zhang W, Cao WD, Cheng G, Liu B, Cheng J. A review of current management of brain metastases. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(3): 1043-1050. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2019-2>.
188. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9): 916-926. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70265-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70265-6).
189. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*. 2005;366(9490): 985-990. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67070-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67070-5).

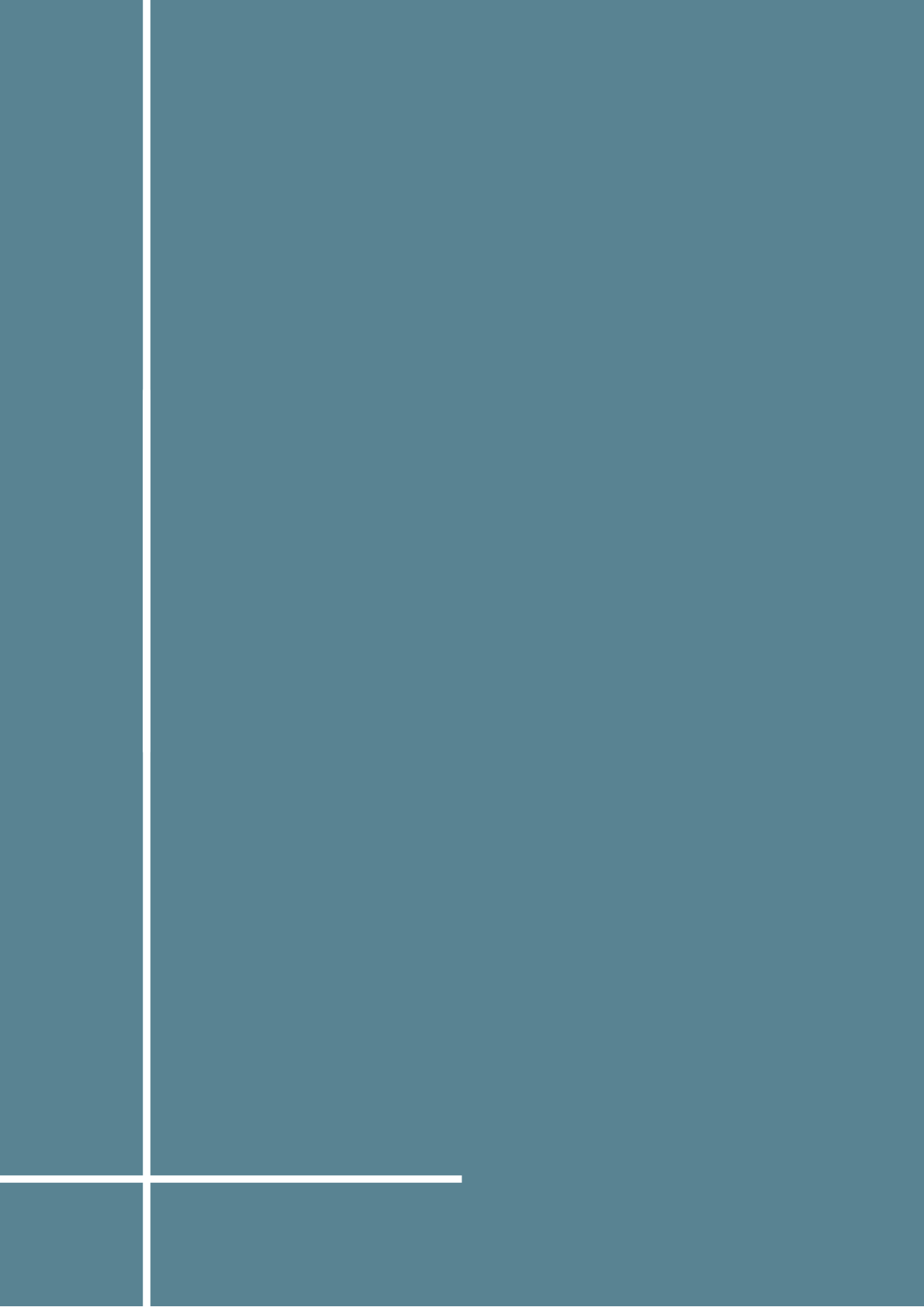
BIBLIOGRAFÍA

190. Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E, et al. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. *Journal of neurosurgery*. 2013;118(6): 1157-1168. <https://doi.org/10.3171/2013.1.Jns121>.
191. Liang J, Lv X, Lu C, et al. Prognostic factors of patients with Gliomas - an analysis on 335 patients with Glioblastoma and other forms of Gliomas. *BMC Cancer*. 2020;20(1): 35. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6511-6>.
192. Chaudhry NS, Shah AH, Ferraro N, et al. Predictors of long-term survival in patients with glioblastoma multiforme: advancements from the last quarter century. *Cancer Invest*. 2013;31(5): 287-308. <https://doi.org/10.3109/07357907.2013.789899>.
193. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2016;374(14): 1344-1355. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500925>.
194. van den Bent MJ. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2014;16(12): 1570-1574. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou297>.
195. Weller M, Stupp R, Hegi ME, et al. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro Oncol*. 2012;14 Suppl 4(Suppl 4): iv100-108. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos206>.
196. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol*. 2013;31(3): 344-350. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.43.2229>.
197. Schucht P, Seidel K, Beck J, et al. Intraoperative monopolar mapping during 5-ALA-guided resections of glioblastomas adjacent to motor eloquent areas: evaluation of resection rates and neurological outcome. *Neurosurgical focus*. 2014;37(6): E16. <https://doi.org/10.3171/2014.10.Focus14524>.

198. Armstrong TS, Wefel JS, Wang M, et al. Net clinical benefit analysis of radiation therapy oncology group 0525: a phase III trial comparing conventional adjuvant temozolomide with dose-intensive temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(32): 4076-4084. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.49.6067>.
199. Reifenberger G, Hentschel B, Felsberg J, et al. Predictive impact of MGMT promoter methylation in glioblastoma of the elderly. *Int J Cancer.* 2012;131(6): 1342-1350. <https://doi.org/10.1002/ijc.27385>.
200. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360(8): 765-773. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808710>.
201. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer.* 2005;103(6): 1227-1233. <https://doi.org/10.1002/cncr.20867>.
202. Youland RS, Schomas DA, Brown PD, et al. Changes in presentation, treatment, and outcomes of adult low-grade gliomas over the past fifty years. *Neuro Oncol.* 2013;15(8): 1102-1110. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not080>.
203. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol.* 2010;17(9): 1124-1133. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x>.
204. Yang K, Nath S, Koziarz A, et al. Biopsy Versus Subtotal Versus Gross Total Resection in Patients with Low-Grade Glioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2018;120: e762-e775. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.163>.
205. Brown TJ, Brennan MC, Li M, et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(11): 1460-1469. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1373>.
206. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of neurosurgery.* 2001;95(2): 190-198. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.2.0190>.

BIBLIOGRAFÍA

207. Boire A, Brastianos PK, Garzia L, Valiente M. Brain metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(1): 4-11. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0220-y>.
208. Koay E, Sulman EP. Management of brain metastasis: past lessons, modern management, and future considerations. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(1): 70-78. <https://doi.org/10.1007/s11912-011-0205-9>.
209. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011;29(2): 134-141. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.30.1655>.
210. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol*. 2013;15 Suppl 2(Suppl 2): ii1-56. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not151>.
211. Paugh BS, Qu C, Jones C, et al. Integrated molecular genetic profiling of pediatric high-grade gliomas reveals key differences with the adult disease. *J Clin Oncol*. 2010;28(18): 3061-3068. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.7252>.
212. Sun Y, Xiong ZY, Yan PF, Jiang LL, Nie CS, Wang X. Characteristics and prognostic factors of age-stratified high-grade intracranial glioma patients: A population-based analysis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2019;19(4): 375-383. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4213>.
213. Unsgaard G, Ommedal S, Muller T, Gronningsaeter A, Nagelhus Hernes TA. Neuronavigation by intraoperative three-dimensional ultrasound: initial experience during brain tumor resection. *Neurosurgery*. 2002;50(4): 804-812; discussion 812. <https://doi.org/10.1097/00006123-200204000-00022>.





9. APÉNDICE



9.1 TABLAS

Tabla 62: Cálculo del tamaño tumoral y grado de visibilidad

Nº paciente	Tamaño tumoral RM (Osirix®)	Tamaño tumoral RM (elipsoide)	Tamaño tumoral ecografía	Grado visibilidad ecografía	Grado visibilidad RM
1	34.501	35.172	35.130	3	3
2	0.318	0.373	0.409	3	3
3	2.166	1.898	1.378	3	3
4	0.739	0.712	0.772	3	3
4	1.589	1.426	1.559	3	3
5	2.829	2.619	2.551	2	2
5	4.533	4.353	4.597	3	3
6	67.625	66.327	66.532	3	3
6	1.340	1.235	1.146	2	3
7	63.223	63.078	66.601	3	3
8	7.128	7.054	6.827	2	2
9	10.098	8.657	8.647	3	3
10	5.805	7.442	8.578	3	3
11	73.002	71.779	71.306	3	3
12	38.430	37.202	35.819	3	3
13	1.938	2.086	2.036	3	3
14	5.155	5.079	4.921	3	3
15	18.522	17.915	16.579	2	2
16	80.868	78.523	75.451	3	3
16	4.712	5.133	3.897	3	3
16	8.011	7.770	5.277	2	3
17	12.541	12.579	11.859	3	3
18	5.304	5.132	6.462	3	3
19	27.503	26.299	34.698	3	3
20	19.671	19.727	20.573	3	3
20	1.619	1.361	9.312	2	3
21	2.315	2.016	2.293	3	3
22	4.305	4.202	3.895	3	3
23	8.776	8.773	9.301	2	2

Tabla 62 (continuación): Cálculo del tamaño tumoral y grado de visibilidad

Nº paciente	Tamaño tumoral RM (Osirix®)	Tamaño tumoral RM (elipsoide)	Tamaño tumoral ecografía	Grado visibilidad ecografía	Grado visibilidad RM
24	41.026	42.106	42.723	3	3
25	4.776	4.779	9.198	3	3
26	58.612	52.819	51.627	2	3
27	3.334	2.996	3.073	3	2
28	21.635	21.648	25.676	3	3
29	9.538	8.436	8.875	3	3
30	17.932	18.845	19.432	3	3
31	6.362	6.621	8.133	3	3
32	0.498	0.558	0.822	2	3
33	6.987	7.069	9.224	3	3
34	201.372	206.483	211.544	2	3
35	18.069	17.758	19.431	3	3
36	16.699	14.651	12.667	3	3
37	1.407	1.530	1.357	2	2
38	15.113	17.624	27.659	3	3
39	19.986	20.363	25.507	3	3
40	9.472	9.349	12.287	3	3
41	44.707	39.325	42.890	3	3
42	1.493	1.353	1.955	3	3
43	40.317	37.185	39.874	3	3
44	75.536	64.968	82.770	3	3
45	3.749	5.159	3.553	3	3
46	35.919	37.189	33.032	3	3
47	14.334	12.828	17.198	2	2
48	35.576	42.419	42.245	3	3
49	13.944	12.799	15.582	3	3
50	5.275	5.125	5.361	3	3
50	4.178	4.057	4.866	2	3
51	9.037	8.570	10.255	3	3

Tabla 62 (continuación): Cálculo del tamaño tumoral y grado de visibilidad

Nº paciente	Tamaño tumoral RM (Osirix®)	Tamaño tumoral RM (elipsoide)	Tamaño tumoral ecografía	Grado visibilidad ecografía	Grado visibilidad RM
52	20.545	17.624	19.028	3	3
53	6.518	6.074	8.996	3	3
54	69.087	69.743	83.889	2	3
55	10.533	8.137	7.862	3	3
56	56.470	63.217	64.430	3	3
57	3.780	4.943	4.419	2	3
58	11.008	9.791	9.462	3	3
59	10.603	10.246	9.548	3	3
60	1.085	1.407	3.908	3	3
61	18.751	19.792	23.252	3	3
62	22.959	22.876	20.852	3	3
63	47.601	50.720	53.639	2	3
64	2.419	2.431	2.910	3	3
65	14.221	14.043	17.243	3	3
66	57.596	60.001	72.118	2	3
67	2.486	2.216	2.279	3	3
68	13.495	19.778	12.938	2	3
68	19.215	22.318	16.983	3	3
69	70.084	76.861	82.414	2	3
70	48.593	45.029	42.716	3	3
71	5.780	2.668	4.273	3	3
72	47.001	54.058	58.394	2	3
73	31.334	34.465	24.117	3	3
74	28.803	23.915	26.388	3	3
75	50.331	38.465	64.429	3	3
76	23.722	18.907	26.269	3	3
77	37.912	31.172	45.710	3	3
78	30.020	27.034	24.598	3	3
79	110.003	114.954	98.523	3	3
80	49.608	47.558	53.734	3	3

Tabla 63: Cálculo de restos tumorales y porcentaje de resección tumoral

Nº paciente	Tamaño restos tumorales RM (Osirix®)	Tamaño restos tumorales RM (elipsoide)	Tamaño restos tumorales ecografía	Porcentaje resección tumoral ecografía	Porcentaje resección tumoral RM
1				100	100
2				100	100
3				100	100
4				100	100
4				100	100
5				100	100
5				100	100
6				100	100
6				100	100
7				100	100
8	1.006	1.047	0.949	84.9	85.9
9	0.95	1.02	0.859	90.1	90.6
10				100	100
11	0.229	0.314	0.304	99.6	99.7
12				100	100
13				100	100
14	0.659	0.785	0.530	89.2	87.2
15	4.392	3.982	6.894	58.4	76.3
16				100	100
16				100	100
16				100	100
17				100	100
18				100	100
19				100	100
20				100	100
20	0.671	0.476	0.386	95.8	60.32
21				100	100
22				100	100
23				100	100

Tabla 63 (continuación): Cálculo de restos tumorales y porcentaje de resección tumoral

Nº paciente	Tamaño restos tumorales RM (Osirix®)	Tamaño restos tumorales RM (elipsoide)	Tamaño restos tumorales ecografía	Porcentaje resección tumoral ecografía	Porcentaje resección tumoral RM
24				100	100
25				100	100
26	1.306	1.173	1.499	97.1	97.8
27				100	100
28				100	100
29				100	100
30				100	100
31				100	100
32				100	100
33	2.280	2.883	1.676	81.8	67.3
34	71.366	70.686	63.593	69.9	64.6
35				100	100
36				100	100
37				100	100
38				100	100
39				100	100
40	0.013	0.016	0.01	99.9	99.9
41	0.831	0.864	1.114	97.4	98.1
42				100	100
43	1.693	1.410	1.355	96.6	95.8
44	1.009	0.628	0.703	99.1	98.7
45				100	100
46				100	100
47				100	100
48				100	100
49				100	100
50	1.269	1.744		100	75.9
50				100	100
51				100	100

Tabla 63 (continuación): Cálculo de restos tumorales y porcentaje de resección tumoral

Nº paciente	Tamaño restos tumorales RM (Osirix®)	Tamaño restos tumorales RM (elipsoide)	Tamaño restos tumorales ecografía	Porcentaje resección tumoral ecografía	Porcentaje resección tumoral RM
52				100	100
53				100	100
54				100	100
55	0.143	0.092		100	98.6
56				100	100
57	0.128	0.165	0.084	98.1	96.6
58				100	100
59	0.050	0.056	0.060	99.4	99.5
60				100	100
61				100	100
62	0.178	0.192	0.209	99	99.2
63				100	100
64				100	100
65				100	100
66	1.558	1.736	1.919	97.3	97.3
67				100	100
68				100	100
68				100	100
69				100	100
70	0.875	0.864	1.513	96.5	98.2
71				100	100
72				100	100
73				100	100
74				100	100
75				100	100
76				100	100
77	0.489	0.503	0.785	98.3	98.7
78				100	100
79				100	100
80				100	100

9.2 ARTÍCULO CIENTÍFICO

Title: Neuronavigated Ultrasound in Neuro-oncology: a True Real-time Intraoperative Image

Abstract: Objective: Ultrasound is considered a real-time imaging method in neuro-oncology due to its highly rapid image acquisition time. However, there are no studies that analyze the additional surgical time that it requires. Methods: A prospective study of patients who underwent intra-axial brain tumor resection with navigated intraoperative ultrasound. Number of patients: 100. The primary outcomes were lesion visibility grade on ultrasound and concordance with preoperative magnetic resonance imaging (MRI), intraoperative ultrasound usage time, and percentage of tumor resection on ultrasound and comparison with postoperative MRI. Results: 53 high-grade gliomas, 26 metastases, 14 low-grade gliomas, 7 others. Ninety-six percent of lesions were clearly visualized. The tumor border was clearly delimited in 71%. Concordance with preoperative MRI was 78% ($p < .001$). The mean (\pm SD) time for sterile covering of the probe was 2.16 (\pm 0.5) minutes, and the mean image acquisition time was 2.49 (\pm 1.26) minutes. Insular tumor location, low-grade glioma, awake surgery, and recurrent tumor were statistically associated with an increased ultrasound usage time. Ultrasound had a sensitivity of 94.4% and a specificity of 100% for residual tumor detection. Conclusion: Neuronavigated ultrasound can be considered a truly real-time intraoperative imaging method as it does not increase surgical time significantly and provides optimal visualization of intra-axial brain lesions and residual tumor.

Keywords: brain tumor, extent of resection, intraoperative image, surgical time, neuronavigated ultrasound.

Introduction

Intraoperative low/high field MRI (iMRI) and ultrasound (iUS) have shown their usefulness when resecting brain tumors¹⁻⁷. Some literature supports improvement in the extent of resection (EOR) when using these techniques, which in turn directly impacts the survival of these patients¹⁻⁵. To maximize the EOR, the ability to intraoperatively delineate lesions from normal brain tissue is of paramount importance.⁵⁻⁶

In this sense, iUS has proven to be portable, fast, repeatable and cost-effective^{3-5, 7-12}. The improvement in imaging software and hardware, the development of high-frequency probes, and the ability to fuse ultrasound images with preoperative MRI (neuronavigated ultrasound) is converting iUS into an extremely valuable technique.¹⁰⁻¹²

To prove that a technique is practical, some procedural data such as the feasibility and learning curve need to be reported. Data regarding the quality of the imaging must also accompany the former. To our knowledge, no literature has been published in this regard. The main purpose of the present study was to assess the time required to use intraoperative ultrasound in intra-axial tumor surgery, the learning curve required, as well as its ability to delineate lesions and detect residual tumor.

Materials and Methods

Study design

This was a single-center prospective study of patients who underwent resection of intraaxial brain tumors with intraoperative navigated ultrasound from November 2016 to February 2020. All aspects of this study were approved by our institutional review board and ethics committee, as required by standard protocols. All patients gave signed informed consent to participate.

Inclusion criteria: patients operated for intra-axial brain tumors with age over 18 years

old. Patients with extra-axial lesions and cases in which we encountered difficulties with image fusion between intraoperative ultrasound and preoperative MRI were excluded.

Technical equipment

Preoperative and postoperative MRIs were performed using a 1.5-T MR system (Diamond Select Achieva, Koninklijke Philips N.V., Netherlands). Preoperative planning was done with StealthViz™ 1.3 planning station software (Medtronic, Minneapolis, MN, USA).

We used the neuronavigation system Synergy Cranial S7 software version 2.2.7 (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). The program used to fuse preoperative MRI imaging with intraoperative ultrasound was SonoNav S7 1.0 (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). The image used during surgery was the fusion of intraoperative ultrasound, preoperative MRI, diffusor tensor imaging (DTI) tractography reconstruction, and tumor segmentation (Figure 1).

Figure 1: Illustration of preoperative MRI and intraoperative 3D ultrasound fusion imaging for real-time neuronavigation.

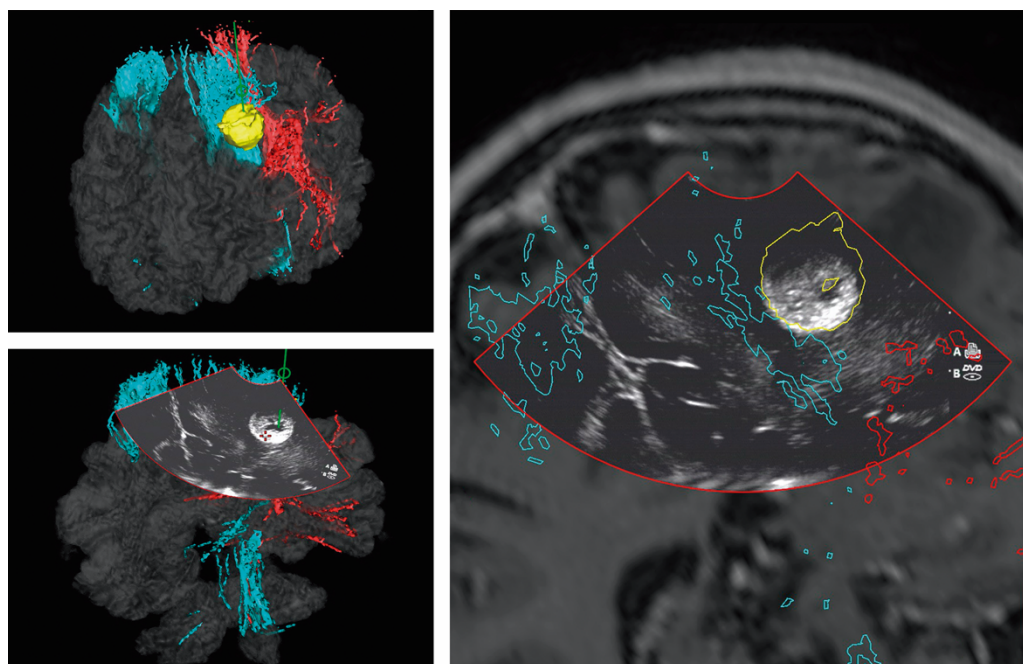


Figure 1: Diffusion tensor tractography of corticospinal tract (blue) and arcuate fasciculus (red) was reconstructed, and the lesion was segmented on the preoperative MRI (marked with a yellow asterisk).

The B-mode ultrasound system used to examine the surgical field was the Sonosite MTurbo (Fujifilm, Washington, USA), with the navigation probe C11x curved array, which has an operating frequency range of 5 to 8 MHz (Fujifilm, Washington, USA).

Image acquisition: MRI

Preoperatively- The following MRI sequences were performed in every patient: T1-weighted (T1W), contrast-enhanced T1W, T2-weighted, and FLAIR 3D. Moreover, Diffusor Tensor Imaging Tractography reconstruction was conducted when the lesion was close to or in contact with the following fascicles: pyramidal tract, inferior frontooccipital fasciculus, arcuate fasciculus, optic tract, frontal aslant tract, or inferior longitudinal fasciculus.

Postoperatively- Every patient underwent early postoperative imaging control during the first 24 to 72 hours to evaluate potential surgical complications and residual tumor. FLAIR MRI sequences were used to assess residual tumor in non-contrast-enhancing lesions, and T1-weighted MRI sequences with contrast were used to assess the remaining residual tumors. Osirix® imaging software was used for volume calculation.

Image acquisition: neuronavigated ultrasound

Prior to resection: in all patients, we performed baseline image acquisition before opening the dura. In this first visualization, we assessed the visibility grade of the lesion, any significant lesion changes, and brain shift.

During resection: during tumor resection we recorded the number of times we used ultrasound to evaluate the presence of residual tumor.

After resection: we evaluated if the resection was complete, if there was any residual

tumor amenable to resection, and if there was any residual tumor that could not be resected due to the eloquence of the area. These results were compared afterward with the extent of resection measured on postoperative MRI.

Visibility of the lesions on MRI and ultrasound was defined according to the visibility grading system described in the literature (Table 1) (Figure 2)¹³.

Table 1: Visibility grading system used for preoperative MRI and intraoperative ultrasound e visibilidad del tumor

Grade	Visibility	Borders	Description
0	None	None	Lesion not visible
1	Poor	Poor	Lesion difficult to visualize and no clear border with normal tissue
2	Good	Poor	Lesion clearly identifiable but no clear border with normal tissue
3	Good	Good	Lesion clearly identifiable and clear border with normal tissue

Figure 2: Examples of visibility grades between the intraoperative ultrasound and the preoperative MRI.

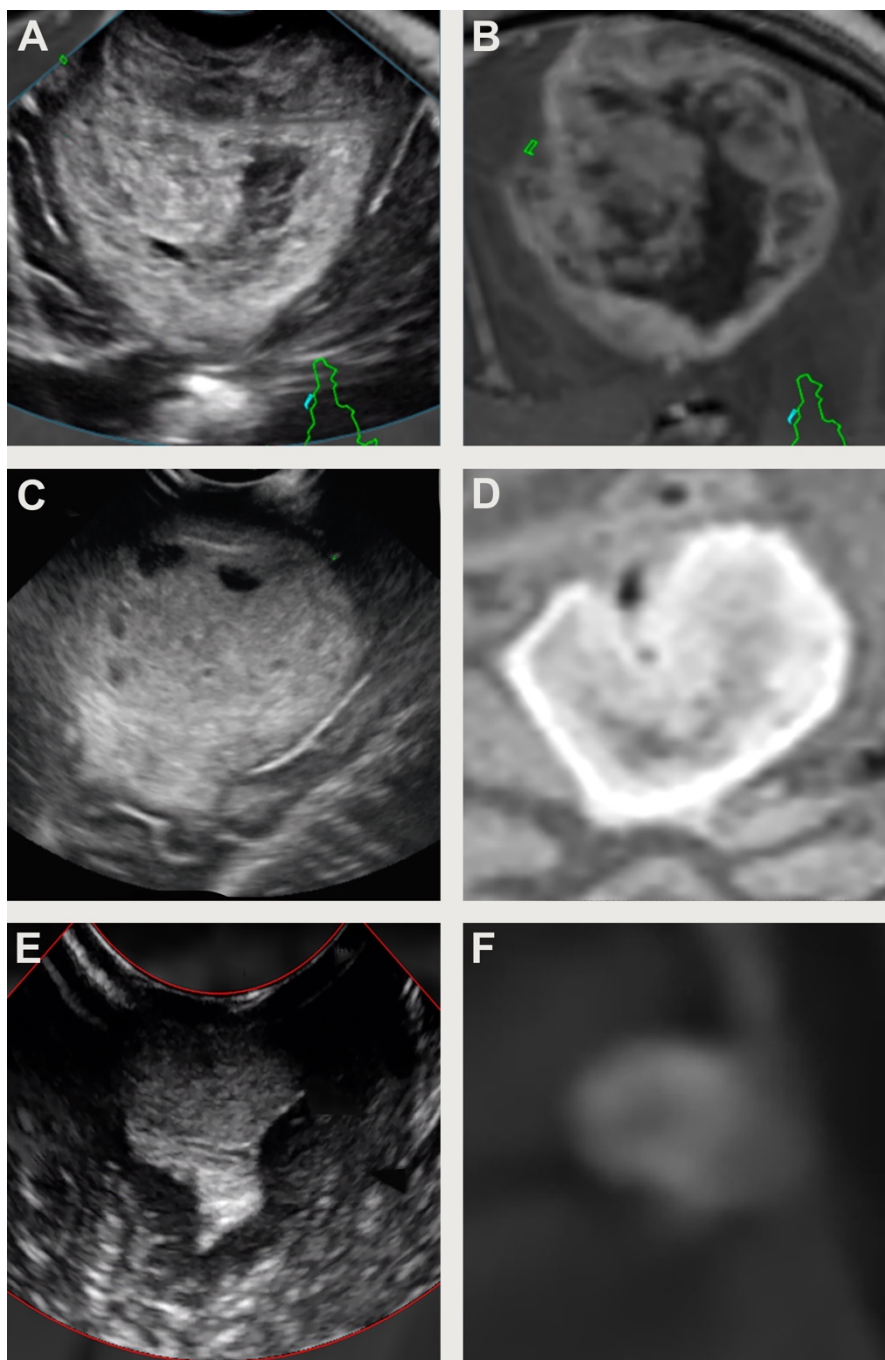


Figure 2: A, B: Illustration of a glioblastoma multiforme with visibility grade 3 both in the ultrasound (A) and the MRI (B). C,D: Illustration of an anaplastic astrocytoma with visibility grade 2 in the ultrasound (C) but visibility grade 3 in the MRI (D). E,F: Illustration of a metastasis of melanoma with visibility grade 3 with ultrasound (E), and with visibility grade 2 in the MRI (F).

To avoid interobserver variability of ultrasound imaging interpretation previous to, during, and after surgical tumor removal, including the description of the visibility grade, the analysis was conducted by the same senior neurosurgeon (CQS). Likewise, the visibility grade of the tumors in the preoperative MRI was assessed by a single neurosurgeon (LSL). By using a different surgeon for each type of imaging, we have also introduced a blind method, eliminating the subjectivity factor when comparing the results: the visibility grades of the tumors assigned from the ultrasound images were not known by the person who designated the visibility grades with the MRIs.

Time assessment

Two different times were annotated:

1- Time taken for sterile assembly of the probe: a circulating nurse recorded with a stopwatch the time needed to place the sterile covers over the probe before the surgery started. We used two sterile covers: one ultrasound-specific cover and one endoscopic cover in case the first cover was damaged during surgery.

2- Probe use time: the stopwatch was placed on the non-sterile ultrasound table and the circulating nurse recorded the number of times, and duration of ultrasound usage.

Statistical analysis

Percentages were used to describe categorical variables, and mean and standard deviation were used to describe quantitative variables. The chi-squared test was used for categorical analysis. Normal distribution was tested for each quantitative variable using the Shapiro-Wilk test. When the variable assumed normal distribution, Student t-test was used, otherwise Mann-Whitney U test was used. ANOVA was required for more than 2 groups for quantitative variable comparisons. A multivariate stepwise linear regression was performed. Results were considered to be statistically significant when $p < .05$.

Statistical analysis was conducted using IBM-SPSS Statistics (IBM Corp. Released 2018).

Version 26.0 Armonk, NY: IBM Corp.).

Results

One hundred patients met the inclusion criteria and were studied. One patient was excluded because navigation of the probe was not possible due to a recent neuronavigation software change. The main clinical characteristics of the study population are summarized in Table 2.

Table 2: Clinical characteristics of the study population

Variables	
Sex	50 (50%) Male / 50 (50%) Female
Location	
- Frontal	37 (37%)
- Temporal	28 (28%)
- Parietal	15 (15%)
- Occipital	6 (6%)
- Insular	6 (6%)
- Posterior fossa	8 (8%)
Laterality	
- Left	52 (52%)
- Right	48 (48%)
Histopathology	
- High-grade glioma	53 (53%)
- Low-grade glioma	14 (14%)
- Metastasis	26 (26%)
- Other*	7 (7%)
Recurrent tumor	
- No	92 (92%)
- Yes	8 (8%)
Awake surgery	
- No	85 (85%)
- Yes	15 (15%)

*Other: Cavernomas 4 (4%), Lymphomas 2 (2%), Radiation necrosis 1 (1%).

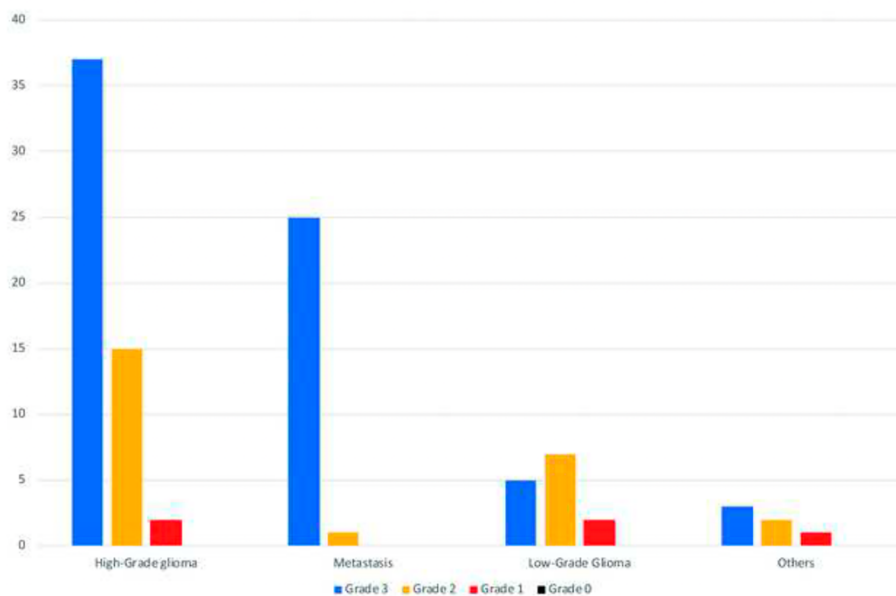
On intraoperative ultrasound, lesion visibility was grade 3 in 71 (71%), grade 2 in 25 (25%), and grade 1 in 4 (4%). On preoperative MRI, lesion visibility was grade 3 in 88 (88%), grade 2 in 11 (11%), and grade 1 in 1 (1%). Neither technique displayed a grade 0 for any lesion. Table 3 shows the correlation between the visibility grade on MRI and on B-mode ultrasound after opening the dura. In 78 (78%) of the cases, the visibility grade of the preoperative MRI correlated with that of the intraoperative ultrasound ($p < .001$).

Table 3: Cross table comparing the visibility grade of the intraoperative ultrasound with the preoperative MRI

		MRI grade				
		1	2	3	Total	
Ultrasound grade	1	Count	0	3	1	4
		% of total	0%	3%	1%	4%
	2	Count	0	8	17	25
		% of total	0%	8%	17%	25%
	3	Count	1	0	70	71
		% of total	1%	0%	70%	71%
Total	Count	1	11	88	100	
	% of total	1%	11%	88%	100%	

Figure 3 shows the main tumor types according to their visibility on intraoperative ultrasound. For high-grade gliomas, 37 (69.8%) were grade 3, 15 (28.3%) were grade 2, and 1 (1.9%) was grade 1. For low-grade gliomas, 5 (35.7%) were grade 3, 7 (50%) were grade 2, and 2 (14.3%) were grade 1. There were no differences in iUS grades between IDH1 wild type versus IDH1 mutated forms (71% vs 29% respectively, p -value = 0.40). For metastases, 25 (96.2%) were grade 3, and 1 (3.8%) was grade 2. There were no differences in iUS grades between histologies (p -value = 0.84). Regarding other types of tumors, cavernoma visibility was grade 3 in 4 (100%) of the cases, lymphoma visibility was grade 2 in 2 (100%), and radiation necrosis was grade 1 in 1 (100%) of the cases.

Figure 3: Visibility grading system of intraoperative ultrasound for different types of lesions



The mean time required for sterile assembly of the probe was 2.16 (1.51-3.35) minutes. Figure 4A shows how this improved over time from the first attempts then became stable. The mean ultrasound usage time was 2.49 (0.5-5.5) minutes.

Figure 4 A: Chronological evolution of the time taken for sterile assembly of the probe

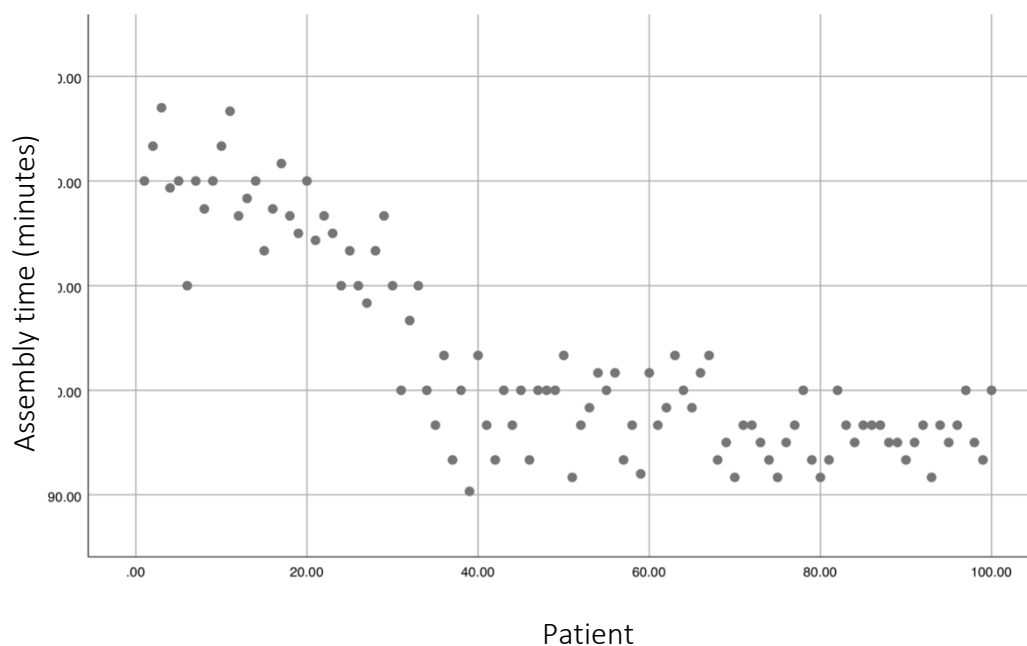


Figure 4B shows how, in this setting, there was no progressive shortening of this time when comparing the first patients with the last ones. The sum of assembly time and image acquisition time increased surgical time by a mean of 4.65 minutes. During tumor resection and to assess residual tumors, ultrasound was used twice in 18 (18%) of the patients, three times in 24 (24%), four times in 38 (38%), and five or more times in the remaining 20 (20%). No complications related to the use of ultrasound have been reported.

Figure 4 B: Chronological evolution of the time taken for ultrasound image acquisition in tumor resection surgery

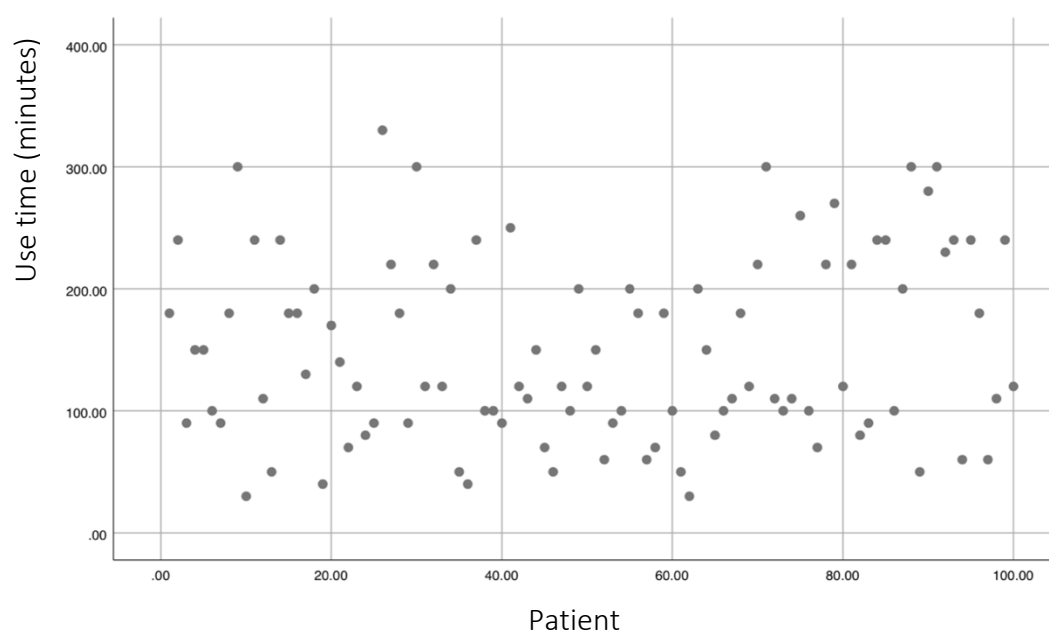


Figure 5 shows ultrasound usage time according to tumor location. The mean usage time in each of the different locations was: frontal, 2.14 (0.5-5) minutes; parietal, 2.26 (0.83-4) minutes; temporal, 2.95 (0.83-5) minutes; occipital, 1.89 (1-3.33) minutes; insular, 4.5 (3.67-5.5) minutes; and posterior fossa, 1.83 (1-3) minutes. Insular location required the

longest ultrasound usage time ($p < .001$).

Figure 5: Ultrasound usage time in seconds according to tumor location

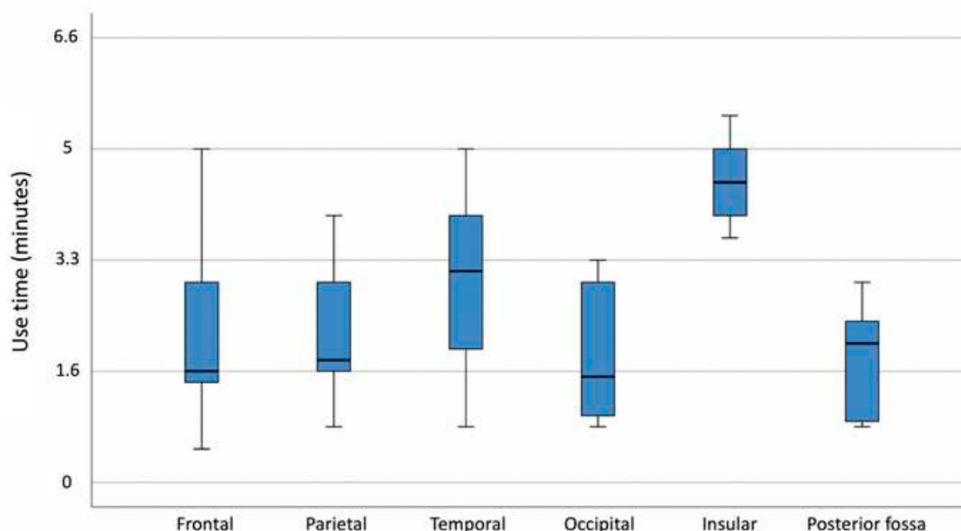
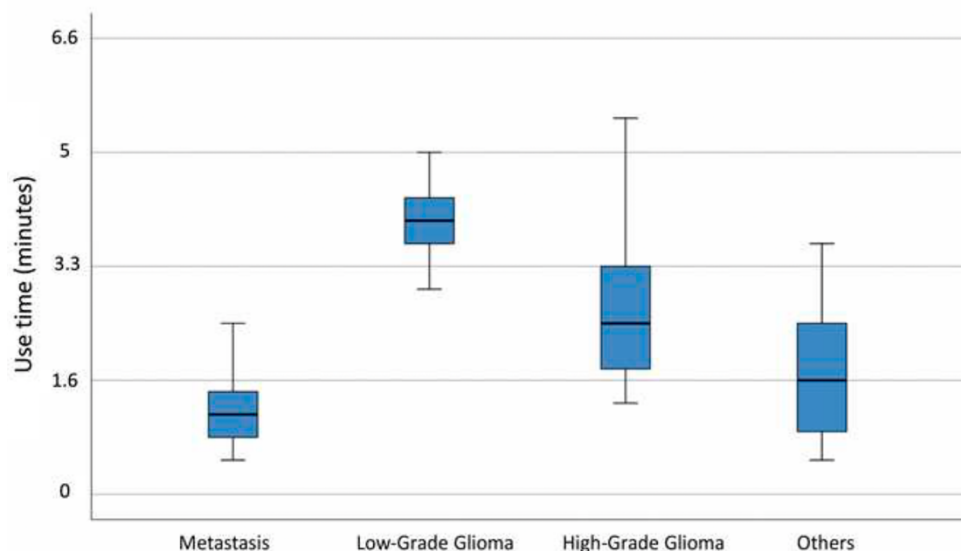


Figure 6 represents the relationship between tumor type and ultrasound usage time during surgical resection. The mean usage times in the different tumor types were: metastases, 1.35 (0.5-2.6) minutes; low-grade glioma, 4.07 (3-5) minutes; high-grade glioma, 2.71 (1.33-5.5) minutes; and other, 1.8 (0.5-3.67) minutes. Low-grade gliomas had the longest ultrasound usage time ($p < .001$).

Figure 6: Ultrasound usage time in seconds according to tumor histopathology



The mean ultrasound usage time in second surgeries (recurrent tumors) was 4.02 (3-4.66) minutes, whereas in first surgeries this was 2.35 (0.5-5.5) minutes ($p<.001$).

Regarding tumor laterality, right-sided lesions required a mean imaging acquisition time of 2.75 (0.83-5.5) minutes, while left-sided lesions required 2.35 (0.5-5.16) minutes ($p=.129$). The usage time for ultrasound in supratentorial tumors was 152.5 (0.5-5.5) minutes, and for infratentorial tumor was 110 (0.83-3) minutes ($p=0.12$).

The mean ultrasound usage time during awake surgeries was 3.74 (2.83-5.5) minutes, and in non-awake surgeries was 2.25 (0.5-5.16) minutes ($p<.001$).

The results of the multivariate analysis are summarized in Table 4. All the variables remained significant, and the order of significance was as follows: insular location, low-grade glioma, awake surgery, and recurrent tumor.

Table 4: Multivariate analysis and impact (minutes) of the variables

Variables	Mean additional time (minutes)	P
Insular location	1.51	$p<0.001$
Low-grade glioma	1.15	$p<0.001$
Awake surgery	1.03	$p<0.001$
Recurrent tumor	2.12	$p<0.001$

Intraoperatively, ultrasound confirmed complete surgical resection in 68 (68%) of the cases. In 15 (15%), ultrasound showed residual tumor that could be resected (Figure 7). In 17 (17%), residual tumor was visualized on ultrasound but could not be resected due to its location in an eloquent area confirmed by neuromonitoring. According to the postoperative MRI findings, there was just one case of residual tumor that was not

appreciable on intraoperative ultrasound. The residual tumor volume in that case was 1.29 cm³. Therefore, in our study, ultrasound had a sensitivity of 94.4% and a specificity of 100% for residual tumor detection. In a subgroup analysis, ultrasound had a sensitivity of 92.3%, and a specificity of 100% in glioblastoma multiforme.

Figure 7: Illustration of residual tumor amenable to resection identified on intraoperative ultrasound

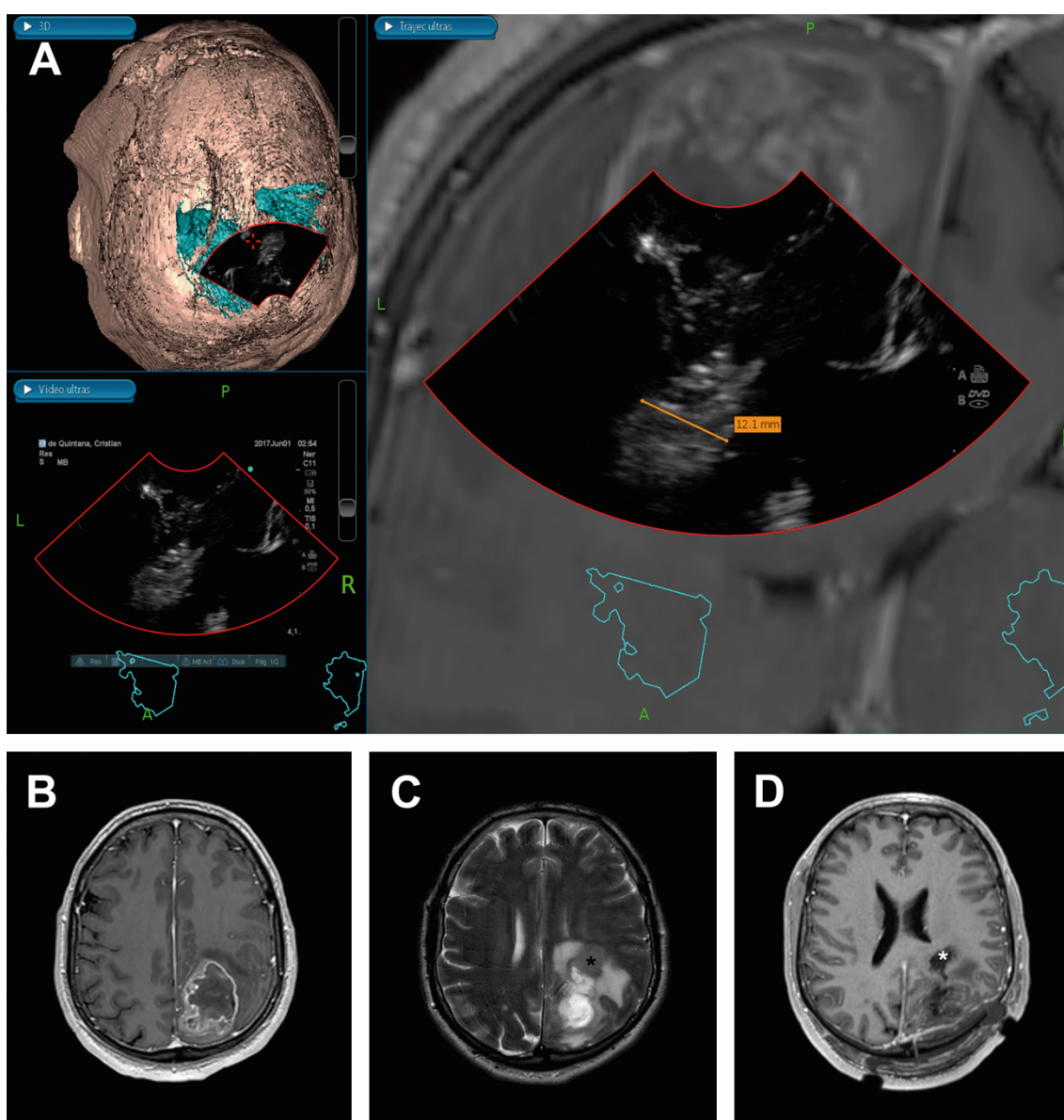


Figure 7: (A) Screenshot of navigated ultrasound at the end of the first resection attempt where residual tumor (hyperechogenic) is visualized underneath the resection cavity. This residual tumor was close to the corticospinal tract (blue), and it could be easily measured (orange line over the lesion). (B) Preoperative T1-weighted MRI with contrast demonstrating a lesion compatible with high-grade glioma. (C) Preoperative T2-weighted MRI demonstrating the deepest part of the lesion (marked with a black asterisk). (D) Immediate postoperative MRI confirming gross (macroscopic) tumor resection. The cavity where the residual tumor was resected, is marked with a white asterisk.

Discussion

Ultrasound visibility grade

Almost all brain lesions (96%) were correctly visualized on intraoperative ultrasound, and most (71%) had clear borders. Seventy-eight percent showed a perfect correlation with the preoperative MRI visibility grade, and the correlation between these two techniques was statistically significant. Therefore, intraoperative ultrasound is an optimal technique to visualize lesions prior to opening the dura. Subgroup analysis based on tumor type showed that delineation of tumor borders of metastases and cavernomas was nearly perfect. However, glioma borders were difficult to differentiate from normal brain parenchyma in some cases, for two main reasons: firstly, it may be challenging to clearly identify the edema-glioma interface on ultrasound images.^{5,9,15} This has been largely reported, and different techniques are being used to improve interpretation (e.g., the use of ultrasound contrast).^{10,16} Secondly, the infiltrative nature of gliomas may complicate their delimitation.¹⁷⁻²⁰

Ultrasound and surgical time

Intraoperative ultrasound is considered by some authors to be the only real-time intraoperative imaging in neuro-oncology because the surgery does not need to be stopped to acquire the images and the technique does not focus on just one type of tumor.^{8-10,16,18,21} This premise is argued based on the fact that ultrasound is considered

a fast technique and can be performed as many times as necessary. However, to our knowledge, no previous study has calculated the increase in surgical time with intraoperative ultrasound.

In our study, the use of intraoperative ultrasound increased surgical time by 2.16 (1.51-3.35) minutes for sterile assembly of the probe and by 2.49 (0.5-5.5) minutes for image acquisition and guiding the resection. The mean total ultrasound usage time was 4.65 minutes, which did not increase the surgical time significantly. As shown in Figure 4A, the time for sterile probe assembling improved over time. Around forty cases –which would correspond to 1 year in our practice– the time began to significantly decrease, making the plateau of the learning curve visible. Moreover, no complications related to the use of the intraoperative ultrasound have been observed.

Some studies have calculated the extra surgical time from intraoperative MRI use. A basic protocol needs 20-30 minutes.^{22–25} In addition to these image acquisition times, the following times must be considered: positioning the patient between the two coils with the low-field MRI plus sterile covering of the system, and transferring and positioning the patients with the high-field MRI.^{22–27} These times can vary hugely depending on the system and the experience of the center.^{22–27} However, even in the best-case scenario (one single image), intraoperative MRI increases surgical time by 30 to 40 minutes, considerably longer than intraoperative ultrasound.^{22–27}

In the majority of our cases (58%) ultrasound was used 4 or more times during surgery, and in all cases, a minimum of twice. The short time required for ultrasound allows us to scan the resection cavity as many times as needed without stopping the surgery until optimal resection is achieved. In awake surgeries, this is especially useful because increasing the surgical time and/or stopping the procedure may affect patient collaboration.^{28–30}

The variables that significantly affected the intraoperative ultrasound usage time on multivariate analysis were, 1- Insular location: the most logical explanation is that this is one of the most challenging brain areas, so it requires more time to examine it accurately. 2- Tumor type (low-grade glioma): the proximity to or inclusion of eloquent areas within the abnormal mass of tissue makes their removal more complex. 3- Awake surgery: this is usually reserved for lesions near or within an eloquent area, complicating surgical excision. 4- Second surgery (recurrent tumor): this variable is different from the previous ones, as the increase in time is due to the difficulty of ultrasound image interpretation. In second surgeries, especially if the patient has also undergone radiation therapy, there is signal alteration (hyperechogenicity) in the brain parenchyma that makes image interpretation challenging.^{9,31,32}

Ultrasound and residual tumor detection

In our study, ultrasound sensitivity for residual tumor detection was 94.4% and specificity was 100%. The only case with low sensitivity was a glioblastoma multiforme, decreasing sensitivity in this group of tumors to 92.3%. In published studies on glioma and residual tumor detection, ultrasound sensitivity varies from 71% to 95% and specificity varies from 60% to 100%.^{8,15,19,33–38} Ultrasound specificity also increases in low-grade glioma, with some authors suggesting a higher specificity than intraoperative MRI.^{9,11,15,33,37,38} This is explained by the difficulty sometimes encountered interpreting the tumor-edema interface, which is more frequent in high-grade gliomas.^{5,15,17,38} In non-infiltrative tumors (e.g., metastases) sensitivity and specificity increase to nearly 100% in published studies.^{3,4,38}

In 68% of our patients, ultrasound confirmed complete tumor resection. In 17%, residual tumor was detected, but further resection was not feasible due to eloquent area infiltration. Therefore, in 85% of cases, ultrasound did not affect surgical results. Some authors, based on similar percentages, have argued that intraoperative imaging may be

unnecessary, as few patients would benefit from this addition to the surgery, and it also carries a supplementary economic cost.¹⁴ We disagree with this affirmation because, even if there is no change to the surgery, there is fast, intraoperative confirmation of having achieved the resection goal.

Complete tumor removal as determined by the operating neurosurgeon is very inaccurate compared to postoperative radiological assessment.³⁹ Intraoperative imaging techniques aim to increase the accuracy of the resection grade that is evaluated intraoperatively. Although conceptually it seems logical, several review articles on intraoperative imaging have concluded that the evidence level on their use is low or very low.¹⁴ Moreover, most studies focus on comparing these techniques to assess which is best, when many of them could be used to complement each other, maximizing their strengths and minimizing their weaknesses.^{12,22,27} For example, when the technology is available, intraoperative ultrasound, which as we have observed is a rapid technique, can be used until the resection goal has been achieved, and then intraoperative MRI can be performed for verification, avoiding an unnecessary increase in surgical time of multiple iMRI. Another possible combination could be 5-ALA (5-aminolevulinic acid, intraoperative fluorescence technique) to visualize the surface of the glioblastoma resection cavity, which is sometimes challenging to evaluate on ultrasound (tumor/edema interface), and subsequent ultrasound to visualize any residual tumor in depth that cannot be assessed with 5-ALA.

Limitations

The limitations of this study include those inherent to ultrasound, such as inter-operator variability in image acquisition and interpretation. Nonetheless, when combined with a neuronavigation system, ultrasound fusion imaging provides orientation and helps surgeons understand the anatomy and relationships of the lesion with pathways.^{17,40}

As different intraoperative ultrasound imaging modalities can be used (B-mode, color-doppler, contrast-enhanced ultrasounds) the generalizability of our study results is limited, and the administration of contrast can add additional minutes to the time required to acquire the images.

Further volumetric studies of the lesions and residual tumors can be conducted for a more accurate comparison with MRI.

Conclusion

Intraoperative ultrasound can be considered a true real-time imaging technique as it does not significantly increase the length of neurosurgical procedures, and it can be used as many times as required. Insular tumor location, low-grade gliomas, awake surgery, and recurrent lesions increase the duration of ultrasound image acquisition. Intraoperative ultrasound provides optimal visualization of intra-axial brain lesions and residual tumors.

Acknowledgements

The authors sincerely acknowledge the nursing team (Q15) of the neurosurgery operating room who had the patience to measure the ultrasound time.

References

1. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*. 2008;62:753-754. DOI: 10.1227/01.neu.0000318159.21731.cf
2. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma. *J Neurooncol*. 2016;130:269-282. DOI: 10.1007/s11060-016-2110-4

3. Pino MA, Imperato A, Musca I, Maugeri R, Giammalva GB, Costantino G, et al. New hope in brain glioma surgery: The role of intraoperative ultrasound. A review. *Brain Sci.* 2018;8:202. DOI: 10.3390/brainsci8110202
4. Sweeney JF, Smith H, Taplin AL, Perloff E, Adamo MA. Efficacy of intraoperative ultrasonography in neurosurgical tumor resection. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;21:504-510. DOI: 10.3171/2017.11.PEDS17473
5. Siekmann M, Lothes T, König R, Wirtz CR, Coburger J. Experimental study of sector and linear array ultrasound accuracy and the influence of navigated 3Dreconstruction as compared to MRI in a brain tumor model. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2018;13:471-478. DOI: 10.1007/s11548-018-1705-y
6. Reid MH. Ultrasonic visualization of a cervical cord cystic astrocytoma. *Am J Roentgenol.* 1978;131:907-908. DOI: 10.2214/ajr.131.5.907
7. Unsgaard G, Rygh OM, Selbekk T, Müller TB, Kolstad F, Lindseth F, et al. Intra-operative 3D ultrasound in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148:235-253. DOI: 10.1007/s00701-005-0688-y
8. Coburger J, Scheuerle A, Kapapa T, Engelke J, Thal DR, Wirtz CR, et al. Sensitivity and specificity of linear array intraoperative ultrasound in glioblastoma surgery: a comparative study with high field intraoperative MRI and conventional sector array ultrasound. *Neurosurg Rev.* 2015;38:499-509. DOI: 10.1007/s10143-015-0627-1
9. Munkvold BKR, Jakola AS, Reinertsen I, Sagberg LM, Unsgård G, Solheim O. The Diagnostic Properties of Intraoperative Ultrasound in Glioma Surgery and Factors Associated with Gross Total Tumor Resection. *World Neurosurg.* 2018;115:129-136. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.03.208

10. Prada F, Del Bene M, Fornaro R, Vetrano IG, Martegani A, Aiani L, et al. Identification of residual tumor with intraoperative contrast-enhanced ultrasound during glioblastoma resection. *Neurosurg Focus*. 2016;40:E7. DOI: 10.3171/2015.11.FOCUS15573
11. Bene M Del, Perin A, Casali C, Legnani F, Saladino A, Mattei L, et al. Advanced ultrasound imaging in glioma surgery: Beyond Gray-Scale B-mode. *Front Oncol*. 2018;8:576. DOI: 10.3389/fonc.2018.00576
12. Della Pepa GM, Ius T, La Rocca G, Gaudino S, Isola M, Pignottu F, et al. 5-Aminolevulinic Acid and Contrast-Enhanced Ultrasound: The Combination of the Two Techniques to Optimize the Extent of Resection in Glioblastoma Surgery. *Neurosurgery*. 2020;86:529-540. DOI: 10.1093/neuros/nyaa037
13. Mair R, Heald J, Poeta I, Ivanov M. A practical grading system of ultrasonographic visibility for intracerebral lesions. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155:2293-2298. DOI: 10.1007/s00701-013-1868-9
14. Jenkinson MD, Barone DG, Bryant A, Vale L, Bulbeck H, Lawrie TA, et al. Intraoperative imaging technology to maximise extent of resection for glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. DOI:10.1002/14651858.CD012788.pub2
15. Zhang G, Li Z, Si D, Shen L. Diagnostic ability of intraoperative ultrasound for identifying tumor residual in glioma surgery operation. *Oncotarget*. 2017;8:73105-73114. DOI: 10.18632/oncotarget.20394
16. Cheng LG, He W, Zhang HX, Song Q, Ning B, Li HZ, et al. Intraoperative Contrast Enhanced Ultrasound Evaluates the Grade of Glioma. *Biomed Res Int*. 2016. DOI: 10.1155/2016/2643862

17. Munkvold BKR, Bø HK, Jakola AS, Reinertsen I, Berntsen EM, Unsgard G, et al. Tumor volume assessment in low-grade gliomas: A comparison of preoperative magnetic resonance imaging to coregistered intraoperative 3-dimensional ultrasound recordings. *Neurosurgery*. 2018;83:288-296. DOI: 10.1093/neuros/nyx392
18. Gerganov VM, Samii A, Giordano M, Samii M, Fahlbusch R. Two-dimensional high-end ultrasound imaging compared to intraoperative MRI during resection of low-grade gliomas. *J Clin Neurosci*. 2011;18:669-673. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.08.017
19. Coburger J, Scheuerle A, Pala A, Thal D, Wirtz CR, König R. Histopathological Insights on Imaging Results of Intraoperative Magnetic Resonance Imaging, 5- Aminolevulinic Acid, and Intraoperative Ultrasound in Glioblastoma Surgery. *Neurosurgery*. 2017;81:165-174. DOI: 10.1093/neuros/nyw143
20. Sahm F, Capper D, Jeibmann A, Habel A, Paulus W, Troost D, et al. Addressing diffuse glioma as a systemic brain disease with single-cell analysis. *Arch Neurol*. 2012;69:523-526. DOI: 10.1001/archneurol.2011.2910
21. Wu D fang, He W, Lin S, Zee CS, Han B. The real-time ultrasonography for fusion image in glioma neurosurgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;175:84-90. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.10.009
22. Tejada Solís S, de Quintana Schmidt C, Gonzalez Sánchez J, Fernández I, del Alamo M, Rodríguez V, et al. Intraoperative imaging in the neurosurgery operating theatre: A review of the most commonly used techniques for brain tumour surgery. *Neurocirugia*. 2019. DOI: 10.1016/j.neucir.2019.08.007
23. Roldán P, García S, González J, Reyes LA, Torales J, Valero R, et al. Low field intraoperative magnetic resonance imaging for brain tumour surgery: preliminary experience. *Neurocirugia*. 2017;28:103-110. DOI: 10.1016/j.neucir.2016.08.001

24. Feigl GC, Heckl S, Kullmann M, Filip Z, Decjer K, Klein J, et al. Review of first clinical experiences with a 1.5 Tesla ceiling-mounted moveable intraoperative MRI system in Europe. *Bosn J Basic Med Sci.* 2019;19:24-30. DOI: 10.17305/bjbms.2018.3777
25. Scherer M, Ahmeti H, Roder C, Gessler F, Jungk C, Pala A, et al. Surgery for Diffuse WHO Grade II Gliomas: Volumetric Analysis of a Multicenter Retrospective Cohort From the German Study Group for Intraoperative Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery.* 2020;86:64-74. DOI: 10.1093/neuros/nyz397
26. Golub D, Hyde J, Dogra S, Nicholson J, Kirkwood KA, Gohel P, et al. Intraoperative MRI versus 5-ALA in high-grade glioma resection: a network metaanalysis. *J Neurosurg.* 2020;21:1-15. DOI: 10.3171/2019.12.JNS191203
27. Eljamel MS, Mahboob SO. The effectiveness and cost-effectiveness of intraoperative imaging in high-grade glioma resection; a comparative review of intraoperative ALA, fluorescein, ultrasound and MRI. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016;16:35-43. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.07.012
28. Šteňo A, Hollý V, Mendel P, Stenova V, Petrickova L, Timarova G, et al. Navigated 3D-ultrasound versus conventional neuronavigation during awake resections of eloquent low-grade gliomas: a comparative study at a single institution. *Acta Neurochir (Wien).* 2018;160:331-342. DOI: 10.1007/s00701-017-3377-8
29. 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;98:764-778. DOI: 10.3171/jns.2003.98.4.0764
30. Šteno A, Karlík M, Mendel P, Cík M, Šteno J. Navigated three-dimensional intraoperative ultrasound-guided awake resection of low-grade glioma partially

infiltrating optic radiation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154:1255-1262.

DOI: 10.1007/s00701-012-1357-6

31. LeRoux PD, Berger MS, Ojemann GA, Wang K, Mack LA. Correlation of intraoperative ultrasound tumor volumes and margins with preoperative computerized tomography scans. An intraoperative method to enhance tumor resection. *J Neurosurg*. 1989;71:691-698. DOI: 10.3171/jns.1989.71.5.0691

32. Mursch K, Scholz M, Brück W, Behnke-Mursch J. The value of intraoperative ultrasonography during the resection of relapsed irradiated malignant gliomas in the brain. *Ultrasonography*. 2017;36:60-65. DOI: 10.14366/usg.16015

33. Mahboob S, McPhillips R, Qiu Z, Jian Y, Meggs C, Schiavone G, et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Resection of Gliomas: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2016;92:255-263. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.05.007

34. Solheim O, Selbekk T, Jakola AS, Unsgård G. Ultrasound-guided operations in unselected high-grade gliomas-overall results, impact of image quality and patient selection. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152:1873-1886. DOI: 10.1007/s00701-010-07315

35. Rygh OM, Selbekk T, Torp SH, Nagelhus TA, Unsgård G. Comparison of navigated 3D ultrasound findings with histopathology in subsequent phases of glioblastoma resection. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150:1033-1041. DOI: 10.1007/s00701-008-0017-3

36. Lindner D, Trantakis C, Renner C, Arnold S, Schmitgen A, Schneider J, et al. Application of intraoperative 3D ultrasound during navigated tumor resection. *Minim Invasive Neurosurg*. 2006;49:197-202. DOI: 10.1055/s-2006-947997

37. Moiyadi A V., Shetty P, John R. Non-enhancing gliomas: Does intraoperative ultrasonography improve resections? *Ultrasonography*. 2019;38:156-165. DOI: 10.14366/usg.18032

38. Unsgaard G, Selbekk T, Brostrup Müller T, Ommedal S, Torp SH, Myhr G, et al. Ability of navigated 3D ultrasound to delineate gliomas and metastases - Comparison of image interpretations with histopathology. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147:1259-1269. DOI: 10.1007/s00701-005-0624-1
39. Shaw E, Berkey B, Coons SW, Bullard D, Brachman D, Buckner JC, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: Results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg*. 2008;109:835-841. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/11/0835
40. Unsgaard G, Ommedal S, Muller T, Gronningsaeter A, Nagelhus-Hernes TA, et al. Neuronavigation by intraoperative three-dimensional ultrasound: Initial experience during brain tumor resection. *Neurosurgery*. 2002;50:804-812. DOI: 10.1097/00006123-200204000-00022

UAB

**Universitat Autònoma
de Barcelona**