

Curso de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente
Área de Oncologia

Fatores prognósticos em 601 pacientes portadores de neoplasias de
base do crânio submetidos a tratamento cirúrgico em uma única
instituição

Apresentação Projeto ()
Apresentação 1º Relatório ()
Apresentação 2º Relatório ()
Exemplar final (X)

Pós-Graduando: Gustavo Passos Nogueira Fernandes
Nível: Mestrado
Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Co-Orientador: Dr. Ronaldo Nunes Toledo

São Paulo, 29 de Dezembro de 2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Fernandes, Gustavo Passos Nogueira.

Fatores prognósticos em 601 pacientes portadores de neoplasias de base do crânio submetidos a tratamento cirúrgico em uma única instituição / Gustavo Passos Nogueira Fernandes – São Paulo, 2021
78f.

Dissertação (Mestrado) – Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências – Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Luiz Paulo Kowalski

Co-Orientador: Ronaldo Nunes Toledo

1. Neoplasias da base do crânio. 2. Procedimentos cirúrgicos de citorredução. 3. Microcirurgia.

CDU 616

Agradecimentos

Agradeço ao Dr. Luiz Paulo Kowalski e ao Dr. Ronaldo Nunes Toledo pela paciência e orientação.

Agradeço ao Dr. Sergio Hideki Suzuki pelos ensinamentos sobre as cirurgias da base do crânio e por ter possibilitado este trabalho.

Agradeço aos meus pais pelo apoio e incentivo durante toda minha vida acadêmica.

Agradeço à minha esposa, Flávia, pelo companheirismo e suporte durante todo o período deste projeto.

RESUMO

Fernandes, Gustavo P. N. Fatores prognósticos em 601 pacientes portadores de neoplasias de base do crânio submetidos a tratamento cirúrgico em uma única instituição [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2021.

INTRODUÇÃO: O tratamento das neoplasias da base craniana evoluiu grandemente desde as primeiras tentativas de abordagem destas lesões no final do século XIX. **OBJETIVO:** Analisar fatores prognósticos em pacientes com neoplasias da base do crânio submetidos à tratamento cirúrgico no período de 1990 a 2016 no A. C. Camargo Cancer Center. **MATERIAL E MÉTODOS:** Análise retrospectiva de prontuários. **RESULTADOS:** Foram avaliados prontuários de 601 pacientes submetidos a 742 cirurgias. Localizações tumorais mais frequentes foram fossas média e anterior. Histologia tumoral benigna mais frequente foi adenoma hipofisário e maligna o carcinoma de células escamosas. Cirurgias abertas apresentaram taxas de complicações mais altas do que as endoscópicas. Complicações mais prevalentes foram déficit de nervo craniano e fístula liquórica. Fator prognóstico de sobrevida das neoplasias malignas foi margens cirúrgicas negativas. **CONCLUSÃO:** Foi observada a transição de abordagens abertas para endoscópicas, com redução progressiva das taxas de complicações e resultados oncológicos mantidos.

ABSTRACT

Fernandes, Gustavo P. N. Prognostic factors in 601 patients with skull base tumors receiving surgical treatment in a single institution. [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2021.

INTRODUCTION: The treatment of skull base tumors has evolved greatly since the first attempts to approach these lesions at the end of the XIX century. **PURPOSE:** Analyse prognostic factors in patients with skull base tumors operated on from 1990 until 2016 at A. C. Camargo Cancer Center. **MATERIAL AND METHODS:** Retrospective analysis of medical records. **RESULTS:** Medical records for 601 patients were evaluated, who were submitted to 742 surgeries. Most common tumor locations were the medial and anterior fossae. The most common benign histology was pituitary adenoma and malignant histology was squamous cell carcinoma. Open approaches presented with higher complication rates than endoscopic approaches. The most common complications were cranial nerve deficit and cerebrospinal fluid fistula. A prognostic factor of survival for malignant neoplasms was negative surgical margins. **CONCLUSION:** We observed the transition of open approaches to endoscopic and combined approaches, with progressive reduction in complication rates with sustained oncologic results.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 – Distribuição por sexo	30
Gráfico 2 – Idade estratificada	31
Gráfico 3 – Tipo de cirurgia	32
Gráfico 4 – Evolução do tipo de abordagem cirúrgica	42
Gráfico 5 – Evolução da incidência de fistula liquórica pós-operatória	43
Gráfico 6 – Evolução da incidência de déficit focal pós-operatória	44
Gráfico 7 – Evolução da incidência de meningite pós-operatória	45
Gráfico 8 – Evolução da incidência de infecção local pós-operatória	46
Gráfico 9 – Evolução da incidência de outros quadros infecciosos pós-operatórios ..	46
Gráfico 10 – Sobrevida geral	47
Gráfico 11 – Sobrevida categorizada por histologia	48
Gráfico 12 – Sobrevida categorizada por histologias benignas	48
Gráfico 13 – Sobrevida categorizada por histologias malignas	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Localização na base craniana	32
Tabela 2 – Histologia tumoral	33
Tabela 3 – Total de complicações e acesso cirúrgico	35
Tabela 4 – Déficit de nervo craniano pré-operatório	36
Tabela 5 – Déficit focal, novo ou piorado, pós-operatório	36
Tabela 6 – Déficit de nervo craniano, novo ou piorado, pós-operatório	36
Tabela 7 – Fístula liquórica clínica no pós-operatório	38
Tabela 8 – Mortalidade pós-operatória	41
Tabela 9 – Fatores prognósticos para sobrevida livre de recorrência das histologias malignas.....	49
Tabela 10 – Fatores prognósticos para sobrevida doença-específica das histologias malignas.....	51
Tabela 11 – Fatores prognósticos para sobrevida global das histologias malignas.....	54

LISTA DE SIGLAS

ACTH	Hormônio corticotrófico
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
AVE	Acidente vascular encefálico
CBTRUS	<i>Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS)</i>
DDAVP	Acetato de desmopressina
GH	Hormônio do crescimento
Gy	<i>gray</i> – unidade de dose de radiação ionizante absorvida
IGF-1	Fator de crescimento tipo insulina I
Ki-67	Marcador de proliferação codificado pelo gene MKI67
KLF4	<i>Kruppel-like fator 4</i> ; fator de transcrição
KPS	Escala de performance de Karnofsky
MIB-1	Marcador de proliferação codificado pelo gene MIB1
NF2	Gene NF2 codifica a proteína neurofibromina 2
OMS	Organização Mundial da Saúde
R0	Ressecção com margens microscópicas negativas
R1	Ressecção macroscópica total, mas com margens microscópicas positivas
RM	Ressonância magnética
SAME	Serviço de arquivo médico
TNM	Tumor (T), Linfonodo (N), Metástase (M)
TRAF7	Gene que codifica família de proteínas de fator de necrose tumoral
TSH	Hormônio tireotrófico
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Evolução das craniotomias para acesso às fossas anterior e média

1.2 Evolução dos acessos transesfenoidais

1.3 Evolução do acesso retrósigmoide

1.4 Fatores prognósticos das histologias e localizações mais prevalentes

1.4.1 Meningioma

1.4.2 Adenoma hipofisário

1.4.3 Schwannoma

1.4.4 Paraganglioma

1.4.5 Cordoma e condrossarcoma

1.4.6 Neoplasias de seios paranasais e nasofaringe

1.4.7 Sarcomas de tecidos moles

1.4.8 Neoplasias da base craniana lateral

1.5 Revisão da literatura sobre fatores prognósticos e complicações relacionados às cirurgias para tumores da base do crânio

1.5.1 Localização e tipo de acesso relacionados a déficit de nervo craniano

1.5.2 Fístula líquórica e meningite

1.5.3 Outras complicações em acessos endoscópicos

1.5.4 Outras complicações em acessos abertos

1.5.5 Complicações em acessos a fossa posterior

2. JUSTIFICATIVA

3. OBJETIVOS DO ESTUDO

3.1 Objetivo geral

3.2 Objetivos específicos

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Critérios de inclusão

4.2 Critérios de exclusão

4.3 Métodos

4.3.1 Variáveis clínicas relacionadas ao paciente

4.3.2 Variáveis demográficas e hábitos de vida

- 4.3.3 Variáveis clínicas e patológicas relacionadas aos tumores
- 4.3.4 Variáveis relacionadas ao tratamento
- 4.3.5 Recorrência
- 4.3.6 Situação na última informação objetiva de seguimento
- 4.3.7 Análise estatística

5. RESULTADOS

6. DISCUSSÃO

- 6.1 Déficit de nervo craniano pré-operatório
- 6.2 Tipo de abordagem e déficit de nervo craniano
- 6.3 Acessos endoscópicos e complicações
- 6.4 Acessos abertos e complicações
- 6.5 Acesso retrossigmoide e complicações
- 6.6 Análises de sobrevida
- 6.7 Limitações deste estudo
- 6.8 Perspectivas

7. CONCLUSÃO

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Introdução

As neoplasias da base do crânio tanto benignas como malignas, apesar de pouco frequentes, constituem um desafio único para médicos e pacientes. Estas lesões correspondem a aproximadamente um terço das lesões intracranianas, se somadas as incidências de meningioma da base do crânio, adenomas hipofisários e schwannomas vestibulares¹⁻⁵. O principal problema imposto é anatômico, pois esta região é rica em estruturas nervosas e vasculares nobres que podem ser comprometidas na presença das neoplasias desta região. O acesso à base do crânio para abordagem cirúrgica é complexo e objetiva o mínimo de retração cerebral possível para a exérese tumoral, justificando a utilização de abordagens que requerem extensa remoção óssea da base craniana para acesso ao alvo cirúrgico. O conhecimento anatômico da região e as abordagens para estas lesões foram desenvolvidos lentamente⁶⁻¹².

Ao final do século XIX, somente alguns casos de sucesso foram descritos pelos pioneiros no tratamento destas lesões. Foi somente em meados do século XX que através de maior cooperação entre neurocirurgiões, otorrinolaringologistas e cirurgiões de cabeça e pescoço, foram realizados avanços no tratamento cirúrgico. Somente em 1980 o *International Skull Base Study Group* foi fundado e, em 1988, a *International Skull Base Society*, ocorrendo o primeiro *International Skull Base Congress* em Hannover em 1992. A *North American Society of Skull Base Surgery* foi fundada em 1989 e faz reuniões anuais desde sua fundação¹¹.

As neoplasias da base do crânio são classificadas como benignas e malignas. Dentre as benignas, as mais comuns são os meningiomas, adenomas hipofisários e schwannomas vestibulares. De acordo com as estatísticas do *Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS)* e outros artigos na literatura, no contexto de todas as neoplasias intracranianas, os meningiomas perfazem 36,2% do total, sendo 40% destas lesões na base craniana, o que corresponde a uma incidência de 3,2 para 100.000 pessoas por ano. Os adenomas hipofisários apresentam uma incidência de 1 a 3,66 para 100.000 pessoas por ano e a incidência de schwannomas vestibulares é de 1 a 1,73 para 100.000 pessoas por ano^{1-5,11}.

As lesões malignas primárias da base craniana têm como representantes mais comuns os cordomas e condrossarcomas. Outras lesões com frequência significativa são metástases à distância de câncer de próstata e mama, além de invasão por neoplasias originárias de

estruturas adjacentes como trato nasossinusal, nasofaringe, orofaringe, órbita, parótida e orelha¹¹.

O aprimoramento de exames de imagem nas últimas décadas tornou o diagnóstico mais precoce e o planejamento cirúrgico mais acurado. O avanço em instrumentais cirúrgicos com endoscópios e craniótomos de alta potência, além de neuronavegadores, permitem remoções tumorais cada vez mais extensas e seguras. Esta tecnologia corrobora com os objetivos da cirurgia de base de crânio de melhor ressecção tumoral com redução dos riscos de lesões em estruturas neurovasculares^{12,13}.

É de grande importância o estudo da evolução das técnicas cirúrgicas para acessar as lesões da base do crânio, que muitas vezes foi impulsionada pelo objetivo de reduzir complicações. Nesta sessão será descrita de forma resumida, a história dos acessos cirúrgicos mais utilizados para o tratamento das patologias da base craniana.

1.1 Evolução das craniotomias para acesso às fossas anterior e média

Em 27 de julho de 1879, Sir William Macewen¹⁴, da *Glasgow's Medical School*, realizou a primeira ressecção de um meningioma da goteira olfatória, em uma paciente de 14 anos, com boa evolução no pós-operatório.

Em 1º de Junho de 1884, Francesco Durante^{15,16}, realizou em Roma, Itália, o primeiro acesso subfrontal e transfrontal, para exérese de meningioma da fossa anterior, bem-sucedido, publicada na literatura.

Em 1908, Fedor Krause¹⁶, contribuiu com a evolução dos acessos a base do crânio descrevendo os acessos supraorbital subfrontal e transfrontal, em seu livro "Cirurgia do Cérebro e Coluna".

Lewis L. Mearns^{17,18}, em 1912 e Charles Harrison Frazier, em 1913, descreveram o uso bem-sucedido do acesso subfrontal modificado, adicionando a osteotomia da borda superior da órbita, para acessar a hipófise.

Em 1916, Harvey Cushing¹⁶.utilizou o acesso subfrontal para realizar sua primeira ressecção completa de meningioma do tubérculo selar.

Em 23 de março de 1931, Walter Dandy¹⁹, realizou a primeira clipagem de aneurisma cerebral, através de craniotomia "hipofisária" ampla, mas sendo a primeira vez em que a incisão cutânea ficou completamente atrás da linha do cabelo.

Em 1954, Robert R. Smith²⁰ foi o primeiro a descrever o acesso craniofacial realizado em procedimento no dia 19 de março de 1953, para tratamento de um tumor de seios paranasais.

Em 1963, Alfred S. Ketcham²¹ popularizou os acessos craniofaciais com sua série de 19 pacientes.

Em 1975, Mahmut Gazi Yasargil²², descreveu uma modificação ao acesso “hipofisário” de Walter E. Dandy, sendo nomeado craniotomia pterional, com ressecção óssea mais basal, ressecção da porção lateral da asa esfenoidal e dissecação interfascial do ramo frontal do nervo facial.

Em 1984, P. Pellerin²³ descreveu o acesso orbitofrontomalar utilizado em sua série de casos de meningiomas esfeno-orbitários. Variações desta craniotomia foram descritas nos anos subsequentes. Em 1986, Akira Hakuba²⁴ descreveu o acesso fronto-orbitozigomático infratemporal para acessar lesões parassellares e da fossa interpeduncular. Em 1987, Ossama Al-Mefty²⁵ descreveu o acesso pterional-supraorbital, para tumores da fossa anterior, média e região selar.

1.2 Evolução dos acessos transesfenoidais

Em 1907, Hermann Schloffer^{26,27}, acessou a hipófise por via transesfenoidal pela primeira vez com sucesso. Este acesso foi realizado em três etapas. A primeira, com incisão cutânea ao longo do sulco nasolabial esquerdo com extensão até a glabella, rebatimento do nariz para a direita e remoção das conchas nasais e septo nasal. A segunda etapa consistiu na remoção do vômer e rostro do esfenoide, seguido por abertura do seio esfenoidal. A terceira etapa incluiu a remoção da mucosa do seio e abertura da sela com um formão. O procedimento foi realizado em outros pacientes, mas complicações como meningite e deformidade facial, impulsionaram a busca por refinamento deste acesso.

Em 1909, Theodor Kocher²⁸ modifica a técnica realizando a ressecção do septo por acesso submucoso. Allen Kanavel²⁹, no mesmo ano, descreveu acesso a sela por via intranasal rebatendo o nariz superiormente.

Em 1910, Oskar Hirsch³⁰ descreveu um acesso endonasal, com dissecação submucosa do septo e vômer, objetivando minimizar infecção. Sua técnica evitava a rinitomia lateral por incluir a incisão endonasal através das narinas.

Em 1910, Albert E. Halstead³¹, descreveu um acesso oronasal para acessar a sela, com incisão gengival sublabial, melhorando a exposição do seio esfenoidal.

Em junho de 1910, Harvey Cushing³², aplicou modificações a técnica de Schloffer sugeridas por vários cirurgiões. Ele realizou uma incisão sublabial de 2 cm e dissecação septal submucosa romba. Esta abordagem permitiu exposição mais ampla em comparação a realizada por Hirsch, que era limitada pelo diâmetro da narina.

Dois acessos menos utilizados foram descritos por Chiari e Preysing³³. Em 1912, Ottokar Chiari descreve acesso transetmoidal através de incisão em região superomedial da órbita. Este acesso não foi muito difundido por ter visão oblíqua, enquanto se preconizava uma abordagem pela linha média. Em 1913, Hermann Preysing descreve o acesso transpalatino com incisão do palato mole e remoção da porção posterior do palato duro, para acesso ao esfenoide por via transoral. Devido às complicações infecciosas e dificuldades para nutrição pós-operatória, este acesso raramente era realizado.

Ao otorrinolaringologista argentino, Eliseo Victor Segura^{34,35}, é atribuída a modificação da técnica de Hirsch, além de desenvolvimento e confecção de instrumental próprio para a cirurgia transnasal. Ele foi um dos primeiros cirurgiões a realizar o tratamento de tumores hipofisários pela via transesfenoidal, na América do Sul.

Cushing utilizou o acesso transesfenoidal de 1910 a 1925 em 231 pacientes com tumores hipofisários, mas abandonou a técnica e passou a utilizar somente os acessos transcranianos. Norman Dott, que aprendeu o acesso transesfenoidal com Cushing, continuou a aperfeiçoar a técnica, desenvolvendo um espéculo com fonte de iluminação. Dott ensinou sua técnica para Gerard Guiot que introduziu a utilização de radiofluoroscopia intraoperatória. Ele utilizou o acesso transesfenoidal para tratamento de craniofaringiomas, cordomas de clivus e lesões parassellares. Guiot, ainda nos anos 60, foi o primeiro a utilizar o endoscópio para realizar a revisão cirúrgica. Jules Hardy, treinado por Guiot, iniciou o uso do microscópio para o acesso transesfenoidal em 1967 e desenvolveu muitos instrumentos microcirúrgicos, permitindo ressecções mais seguras e eficientes. Ele obteve taxas de morbidade e mortalidade menores do que as relatadas para acessos transcranianos³⁶⁻³⁸.

Em 1978, K. A. Bushe e E. Halves³⁹, introduziram o uso do endoscópio para realização de cirurgia transesfenoidal. Mas a popularidade do uso do endoscópio cresceu somente em meados da década de 1990, com a evolução do tratamento otorrinolaringológico endonasal com este equipamento.

Em 1992, o otorrinolaringologista francês Roger Jankowski⁴⁰, publicou o primeiro caso de ressecção completa de tumor hipofisário por via completamente endoscópica.

Em 1995, Fraioli⁴¹, descreveram um acesso transmaxiloesfenoidal para tratamento de tumores selares com invasão da parede medial do seio cavernoso. Esta técnica envolve a remoção da parede medial do seio maxilar.

Em 1997, Hae Dong Jho e Ricardo Carrau⁴², publicaram a maior série da época, com 50 pacientes, descrevendo a utilização do endoscópico por acesso através de uma narina.

Em 2006, Hadad, Bassagastegui, Carrau et al⁴³, descreveram o uso do retalho nasosseptal com pedículo neurovascular para o tratamento de defeitos durais nos pacientes submetidos a cirurgias da base craniana anterior e ventral.

Em 2007, Esposito, Dusick, Fatemi et al⁴⁴, desenvolveram um sistema para graduar as fístulas liquóricas intraoperatórias e guiar o reparo adequado, obtendo taxas de fístula liquórica pós-operatória e de meningite muito baixas. Em 2019, fizeram uma nova publicação⁴⁵ incluindo a técnica com retalho nasosseptal para tratamento de fístulas grau 3, melhorando ainda mais suas taxas de fístula liquórica pós-operatória e meningite.

1.3 Evolução do acesso retrossigmoide

Em 1895, Thomas Annandale¹² realizou a primeira ressecção de um schwannoma vestibular com sucesso.

Em 1903, George Woolsey¹² realizou a primeira craniotomia suboccipital unilateral em tempo único.

Em 1905, Fedor Krause¹² realizou o procedimento que se assemelha ao que é realizado hoje, com craniotomia osteoplástica em dois tempos. Mas a mortalidade ainda se mantinha em níveis proibitivos nas mãos dos mais renomados cirurgiões da Europa da época Horsley com 67%, Eiselsber com 77% e Krause com 84%.

Em 1917, Harvey Cushing^{12,46}, utilizando a craniotomia suboccipital bilateral, publicou uma série com mortalidade de 10 a 15%. Ele preconizava a descompressão tumoral subtotal intracapsular. Ele introduziu ainda cliques de prata em 1911 e o eletrocautério em 1925, melhorando a hemostasia intraoperatória. Cushing foi um dos primeiros cirurgiões a utilizar drenagem ventricular para controle da pressão intracraniana. Mas, apesar de ter

transformado a abordagem aos neurinomas vestibulares em procedimentos mais seguros, os pacientes de Cushing apresentavam taxa de recorrência de 54% em 5 anos.

Em 1918, Walter Dandy^{46,47}, introduziu o uso de cisternoveniculografia, possibilitando o diagnóstico mais precoce dos tumores do ângulo pontocerebelar. Após adotar acesso unilateral, semelhante ao utilizado por Krause, ele publicou resultados de taxa de mortalidade operatória de 10,87%.

Em 1931, Hugh Cairns^{46,48}, foi o primeiro a ter êxito na exérese completa de um schwannoma vestibular sem deteriorar a função do nervo facial.

Em 1939, Herbert Olivecrona^{46,49}, apresenta o seu trabalho em congresso internacional relatando 65% da preservação do nervo facial em pacientes com schwannoma vestibular operados.

Em 1957, Theodore Kurze^{46,50} utilizou o microscópio cirúrgico pela primeira vez, para a exérese de um schwannoma vestibular.

Na década de 1960, William House e William Hitselberger^{46,51}, desenvolveram as vias de acesso translabiríntica e através da fossa média, utilizadas atualmente. A eles é atribuída a popularização do uso do microscópio cirúrgico para a exérese do schwannoma vestibular e o avanço de técnicas microcirúrgicas. Eles ainda desenvolveram em 1979, implantes auditivos de tronco cerebral, que recuperam parcialmente a audição de pacientes com lesão do nervo coclear.

Na década de 1970, Mahmut Gazi Yasargil^{46,52}, avançou ainda mais nas técnicas microcirúrgicas intracranianas, inclusive desenvolvendo novos instrumentos e técnicas para a cirurgia de schwannoma vestibular.

Em 1997 e 2007, Madjid Samii^{46,53,54}, publicou sua experiência com schwannomas vestibulares e estabelece o padrão ouro para taxas de preservação do nervo facial e audição. Ele relata ser possível preservar a função de 98% dos nervos faciais e aproximadamente 50% dos nervos cocleares, independentemente do volume tumoral.

1.4 Fatores prognóstico dos tipos histológicos e localizações mais prevalentes

1.4.1 Meningioma

Meningiomas são neoplasias originárias das células do capuz aracnóideo, de crescimento lento e com características peculiares dependendo do seu subtipo histológico e local de implantação, sendo as lesões na convexidade cerebral de remoção tecnicamente mais fácil e as da base do crânio mais difíceis. A conduta nestes pacientes pode ser expectante, ou indicar-se cirurgia para ressecção parcial ou total, radioterapia ou uma combinação destas modalidades terapêuticas. Múltiplos fatores influenciam a tomada de decisão e podem prever o resultado do tratamento⁵⁵.

Em 2009, Adachi⁵⁶, propôs a Escala de risco cirúrgico ABC, para prever o risco cirúrgico de pacientes com meningioma da base do crânio somando pontos de 0 a 2 para cada um destes fatores prognósticos: extensão da base de implantação, envolvimento arterial, contato com o tronco cerebral, localização da cavidade central e grupo de nervos envolvidos. Pontos também foram somados aos pacientes com tratamento prévio, cirúrgico ou radioterápico, totalizando 12 pontos. Para os casos com pontuação > ou = a 8, o percentual de pacientes com deterioração neurológica pós-operatória foi maior do que os que demonstraram melhora.

Em 2011, Nakao⁵⁷, publicou a análise de fatores que afetam o resultado funcional em longo prazo de portadores de meningiomas da base do crânio. Nos 73 pacientes do estudo, foram identificadas recorrências em 13 pacientes divididas em recorrências centrais ou periféricas na base do crânio. A análise com modelo de regressão logística multivariada apontou um alto valor de MIB-1 (ki-67 antígeno de proliferação) e recorrência em região central como variáveis independentes de pior prognóstico funcional em longo prazo nesta série. Dando suporte à uma possível base genética para estes achados, Gunel⁵⁸ identificou mutações em 5 genes, incluindo NF2, TRAF7 e KLF4, que se correlacionam com tipo histológico e localização. Os meningioma mutantes NF2 eram histologicamente fibrosos ou transicionais e eram originários na porção posterior dos hemisférios cerebrais, porção posterior ou lateral da base craniana e coluna espinal. Em contrapartida, as mutações nos outros quatro genes ocorreram em casos com crescimento quase exclusivo ao longo da linha média da base craniana e hemisférios cerebrais anteriores.

Em 2012, Di Maio⁵⁹, publicou uma série cirúrgica de 117 pacientes, com meningiomas da base do crânio, operados entre 2005 e 2011, avaliando extensão da ressecção, tipo histológico, complicações, estado funcional, sobrevida geral e sobrevida livre de doença. Foram evidenciados uma taxa de ressecção total macroscópica de 53%, com complicações e

mortalidade de 17,9% e 0,9%, respectivamente. Ele obteve uma sobrevida livre de recorrência em 88% dos meningiomas grau I e 100% de recorrência nos meningiomas grau II. Não foi discutido no artigo a extensão de ressecção destes pacientes com meningioma grau II que apresentaram recorrência, mas o tipo histológico já se associa a um pior prognóstico.

1.4.2 Adenoma hipofisário

Os adenomas hipofisários são classificados em relação à sua produção hormonal em funcionantes e os não-funcionantes. O tratamento cirúrgico está indicado para todas as lesões que sofrem apoplexia, para a maior parte dos adenomas funcionantes e para os macroadenomas, que causam sintomas compressivos, como lesão no trato óptico ou hidrocefalia⁶⁰.

Estudo publicado por Wang⁶¹ em 2014, analisou a eficácia do tratamento cirúrgico para adenomas hipofisários gigantes, e concluiu que houve melhora visual na maioria dos casos e redução significativa dos níveis hormonais dos adenomas funcionantes. Este grupo identificou invasão do seio cavernoso como um fator limitante para a maior extensão da ressecção tumoral.

Outra limitação técnica que dificulta o manejo dos pacientes com adenomas hipofisários são os retalhos nasosseptais utilizados para fechamento da base craniana. Estudo conduzido por Tajudeen⁶² em 2015, para pacientes com adenoma hipofisário recorrente, mostrou que 21 dos 27 pacientes do estudo necessitaram reconstrução com retalho nasosseptal. Quanto a ressecção, eles obtiveram exérese total ou quase-total em 74,1% dos 27 pacientes. Identificaram como fatores limitantes para ressecção total a invasão do seio cavernoso e presença de lesão residual. Extensão supraselar das lesões não foi um fator limitante para ressecção tumoral.

Em relação aos tumores funcionantes, Colao⁶³ publicou estudo avaliando a remoção parcial dos adenomas produtores de hormônio do crescimento. O trabalho compreendeu 86 pacientes com acromegalia, sendo submetidos a dois ciclos de tratamento com análogos da somatostatina, antes e após a cirurgia, tendo como medida de resultado a normalização dos níveis de IGF-1. Os resultados mostraram que com a remoção cirúrgica tumoral maior que 75%, ocorre um aumento da resposta aos análogos da somatostatinas sem prejudicar a função

hipofisária. Portanto, demonstraram que pacientes acromegálicos submetidos a um esvaziamento tumoral cirúrgico apresentaram melhor prognóstico evolutivo⁶³.

1.4.3 Schwannoma vestibular

Os neurinomas vestibulares são mais adequadamente chamados de schwannomas vestibulares, pois as células tumorais são originárias das células de Schwann da bainha dos nervos, mais comumente do vestibular inferior⁶⁴. Na publicação de Jacob⁶⁵, a origem tumoral no nervo vestibular inferior foi um fator de pior prognóstico para preservação da audição funcional, mas não afetou a preservação da função do nervo facial. O tamanho tumoral menor que 1 cm foi um fator de melhor prognóstico para preservação da audição. Grey⁶⁶, identificou aumento da idade e aumento do volume tumoral como fatores de pior prognóstico para a preservação do nervo facial.

Koos⁶⁷, também identificou tamanho tumoral e audição pré-operatória preservada como fatores prognósticos para preservação da audição funcional. Nesta publicação, dentre os tumores pequenos, Grau II, os tumores originários dos nervos vestibulares ou do feixe nervoso vestibular, classificados como Tipo 3, foram associados a pior prognóstico auditivo.

Outra opção ao tratamento cirúrgico é a radioterapia. Bush⁶⁸, publicou uma série de casos em que radioterapia fracionada com feixe de prótons em 30 pacientes obteve controle evolutivo da doença, com uma taxa de 31% de preservação de audição e 100% de preservação dos nervos V e VII. Ele identificou a alta dose da radiação como provável fator de pior prognóstico para a audição.

1.4.4 Paraganglioma

Os paragangliomas são neoplasias derivadas de neuroblastos modificados da crista neural que se diferenciam em tipo epitelióide, migram para os gânglios autonômicos e podem armazenar e secretar catecolaminas em resposta à estímulo neuronal ou químico. São encontrados no abdome (85%) e apenas 3% na região da cabeça e pescoço. Os paragangliomas associadas a base craniana são originários do forame e bulbo jugular, do nervo de Jacobson (ou o ramo timpânico do nervo glossofaríngeo) e do nervo de Arnold (ou o ramo auricular do

nervo vago). Apresentam incidência de 1,2 a 3 casos por milhão de pessoas, perfazendo 0,6% dos tumores da cabeça e pescoço⁶⁹⁻⁷¹.

A exérese cirúrgica é o alicerce para o tratamento de pacientes com paragangliomas da base craniana. A embolização tumoral pré-operatória apresenta grande redução de sangramento intra-operatório, mas não altera o resultado funcional^{72,73}. Classificações pré-operatórias como as de Shamblyn, Glasscock-Jackson, Fisch e Spector, predizem o grau de ressecção tumoral e os riscos para complicações, baseados em pontos de referência anatômicos⁷⁴⁻⁷⁷. Outros fatores prognósticos foram descritos por Al-Mefty⁷⁸, em sua definição de tumores de glomus complexos: tamanho gigante, multifocalidade, tipo histológico maligno, secreção de catecolamina e falha de tratamento radioterápico prévio.

1.4.5 Cordoma e condrossarcoma

Cordomas e condrossarcomas são tumores originários de células residuais da notocorda, com alta agressividade local podendo ser encontrado em todo sistema nervoso central, em especial na base craniana e sacro. O'Connell⁷⁹, em 1994 correlacionou características clínicas e histológicas com sobrevida geral em 62 pacientes submetidos à biópsia e radioterapia. Foram identificados como fatores independentes de pior prognóstico: sexo feminino, necrose na biópsia pré-irradiação e volume tumoral maior que 70ml. Já Choy⁸⁰, identificou como fatores de melhor prognóstico a alta dose de radiação, maior que 6000 cGy, e idade menor que 45 anos.

1.4.6 Neoplasias de seios paranasais e nasofaringe

As neoplasias da cavidade nasal e seios paranasais são raras, tendo uma incidência estimada em 0,3 a 1 caso por 100.000 pessoas em estudos internacionais, correspondendo à 2 a 3% das neoplasias de cabeça e pescoço⁸¹. Os tipos histológicos mais comuns identificados nas séries publicadas são adenocarcinoma, carcinoma espinocelular, carcinoma adenoide cístico e neuroblastoma olfatório. Vários fatores de risco foram identificados que podem aumentar em até mil vezes as chances de alguém exposto à substância desenvolver uma neoplasia de seios paranasais. Dentre eles estão a exposição ocupacional à poeira de madeira, pó de cromo e níquel, óleo isopropílico, poeira de couro, poeira têxtil, hidrocarbonetos

poliaromáticos da manufatura de gasolina, cozimento e moagem de farinha e pó de amianto⁸²⁻⁸⁹.

Houve melhora da sobrevida dos pacientes portadores de neoplasias dos seios paranasais a partir da maior utilização das ressecções craniofaciais, para todos os tipos de tumores malignos⁹⁰⁻⁹⁴. Outros fatores prognósticos identificados que determinam piores resultados são tipo histológico maligno, invasão do parênquima cerebral e invasão da órbita⁹⁵⁻⁹⁷. Ressecções sem margens livres de neoplasia e invasão do parênquima cerebral foram preditores de recorrência local e menor sobrevida⁹⁷⁻⁹⁹.

O neuroblastoma olfatório, ou estesioneuroblastomas, é uma neoplasia maligna localmente invasiva, de origem neuroectodérmica das células do epitélio olfativo, que invadem a base craniana anterior, cavidade nasal e a órbita. Em 2005, Diaz¹⁰⁰, concluíram através de análise da série retrospectiva do *M.D. Anderson Cancer Center*, que a ressecção tumoral por acesso craniofacial associado à radioterapia pós-operatória, resultou em aumento de sobrevida para os pacientes com neuroblastoma olfatório. Zhao⁸¹ publicou estudo que identificou como fatores de melhor prognóstico a ressecção R0 ou R1 seguido por radioterapia com ao menos 54 Gy pós-operatória. Estudo realizado entre 2002-2013 por Tajudeen¹⁰¹, concluiu que os três métodos de abordagem cirúrgica utilizados apresentam resultados de sobrevida equivalentes, mas a abordagem endoscópica reduz tempo de internação, volume de sangramento, internações em UTI e complicações. Em relação à prognóstico, o único fator preditor de sobrevida identificado foi a classificação de Kadish modificada. A graduação do tumor foi um preditor independente de recorrência. Em 2015, Bell¹⁰², publicaram a maior série de instituição única sobre estesioneuroblastomas correlacionando a graduação de Hyams com sobrevida. Nesta série, a graduação de Hyams foi categorizada em baixo grau (graus I e II) e alto grau (III e IV), e foi demonstrado, com significância estatística, como fator prognóstico de sobrevida.

1.4.7 Sarcomas de tecidos moles

Os sarcomas de tecidos moles correspondem à 10% dos sarcomas e à 1% dos tumores da cabeça e pescoço. Boa parte destas lesões ocorrem na base anterior do crânio¹⁰³. Em 2007, Gil¹⁰⁴, um grupo internacional colaborativo, avaliaram 146 pacientes com sarcomas da base do crânio (selecionados de mais de 1300 pacientes com sarcomas da cabeça e pescoço) com

35,6% de sarcomas de baixo grau e 64,4% com sarcomas de alto grau, submetidos à ressecção craniofacial e terapias adjuvantes. Em análise univariada, radioterapia prévia, invasão intraorbital e margens cirúrgicas positivas/próximas, foram preditores de pior sobrevida específica para a doença. Em análise multivariada, as margens cirúrgicas positivas/próximas foram o único fator independente preditor de pior sobrevida específica para a doença.

1.4.8 Neoplasias da base craniana lateral

As neoplasias da base craniana lateral estão intimamente relacionadas com o osso temporal. Elas têm origem em neoplasias avançadas de pele periauricular, pavilhão auditivo e parótida (com invasão do ouvido e/ou osso temporal), além de neoplasias da fossa infratemporal, articulação temporomandibular, meato acústico externo e orelha média. As histologias mais comuns nesta região são os carcinomas de células escamosas, carcinomas basocelulares, melanoma, neoplasias das glândulas salivares, sarcomas e neoplasias dos anexos cutâneos¹⁰⁵.

Em 1997, Testa¹⁰⁶, publicou uma série retrospectiva de 79 pacientes com carcinoma de células escamosas do canal auditivo externo, obtendo resultados que validavam o uso do sistema TNM para estadiamento destas lesões. Foram identificados como fatores prognósticos a característica histológica e o estadiamento tumoral, além de invasão óssea.

Em 2000, Moody¹⁰⁷, avaliou o sistema de estadiamento da Universidade de Pittsburgh para câncer do osso temporal, evidenciando boa correlação entre o grau de invasão das estruturas adjacentes (T1 a T4) e a sobrevida em 2 anos. Os 32 pacientes portadores de carcinoma de células escamosas foram todos submetidos à tratamento cirúrgico do osso temporal com ou sem radioterapia adjuvante, obtendo estes resultados de sobrevida: lesões T1 100%, T2 80%, T3 50% e T4 7%.

Na publicação de Homer¹⁰⁵, outros fatores que determinam melhor prognóstico foram listados: ausência de metástases nodais¹⁰⁸, ressecção microscópica completa (comprovada histologicamente)¹⁰⁹, ausência de invasão dural e/ou do parênquima cerebral¹¹⁰ e tumores com estadiamento T4 por invasão anterior a articulação temporomandibular e/ou tecido pré-auricular¹¹¹.

1.5 Revisão da literatura sobre fatores prognósticos e complicações relacionados às cirurgias para tumores da base do crânio

Na primeira década do século XX o tratamento cirúrgico dos tumores da base do crânio apresentava alta mortalidade, especialmente os de fossa posterior. As primeiras séries de schwannomas publicadas por Horsley, Eiselsber e Krause, apresentavam mortalidade de 67%, 77% e 84% respectivamente¹². Cushing conseguiu reduzir esta mortalidade para entre 10% e 15% e em 1918, Dandy publicou série com 10,87%^{46,47}. Nas décadas de 1960 e 70, com o microscópio cirúrgico, a adoção de técnicas microcirúrgicas mais apuradas, e melhora nos métodos de imagem, as taxas de mortalidade foram reduzidas ainda mais^{46,52}. Atualmente, as taxas de mortalidade estão entre 0 e 5%, incluindo publicações de séries de schwannomas maiores do que 3 cm sem relato de mortes pós-operatórias^{112,113}. Mesmo para tumores benignos de difícil acesso como os meningiomas petroclivais, a mortalidade global é de 1,4% (nesta revisão foi considerado morte até 1 ano após a cirurgia)¹¹⁴. Séries com predomínio de tumores malignos, apresentam mortalidade perioperatória em torno de 4%¹¹⁵. As séries cirúrgicas investigam complicações vasculares, hemorrágicas, infecciosas e de fístula liquórica para identificar fatores prognósticos objetivando reduzir morbidade e mortalidade pós-operatórias¹¹⁶. Hoje os objetivos cirúrgicos para tumores da base do crânio são de manutenção ou melhora da qualidade de vida, preservação da função dos nervos cranianos e obtenção de controle oncológico^{117,118}.

1.5.1 Localização e tipo de acesso relacionados a déficit de nervo craniano

O crescimento das neoplasias da base do crânio pode acarretar compressão de nervos cranianos, gerando déficits neurológicos focais. A localização tumoral pode ser um fator prognóstico para a função neurológica pós-operatória. O conceito de cavidade central foi introduzido pelo grupo de Adachi⁵⁶, em seu artigo sobre meningiomas da base do crânio. Esta região foi definida como a região de entrada dural entre os nervos cranianos II (óptico) e XII (hipoglosso), sendo dividida em quatro grupos de nervos: Grupo 1, nervo óptico; Grupo 2, nervos oculomotor, troclear, trigêmeo e abducente; Grupo 3, nervos facial, coclear e vestibulares; Grupo 4, glossofaríngeo, vago, acessório e hipoglosso. A cavidade central foi

definida por ser anatomicamente mais concentrada em nervos cranianos, tendo maior chance de o paciente apresentar déficit de nervo craniano caso a lesão neoplásica esteja nesta região.

Encontramos na literatura, múltiplos estudos sobre neoplasias da base do crânio relatando os resultados cirúrgicos e complicações com déficits de nervos cranianos pós-operatórios, sendo relacionados a localização tumoral e ao acesso cirúrgico.

O estudo de Bulters¹¹⁹, analisou os resultados funcionais dos nervos ópticos de 68 pacientes após realização de cirurgias craniofaciais combinadas para tumores da base do crânio. Foi identificado pouco mais do que 50% de déficits de nervos ópticos no pré-operatório. Os resultados pós-operatórios da acuidade visual foram de melhora em 46% dos olhos, sem modificação em 31% e de piora em 23,0%. Em relação ao campo visual, 51 dos 78 pacientes apresentavam déficit pré-operatório. Na análise pós-operatória, foi observado melhora em 28,2% dos campos visuais, sem modificação em 55,1% e piora em 16,7%. Considerando a análise de melhora na acuidade ou no campo visual, foi observado melhora em 49,4%, sem alteração em 27,5% e piora em 22,9%.

Em estudo semelhante, por Mortini¹²⁰, sobre meningiomas de tubérculo e diafragma selares tratados através de acesso frontotemporo-orbitozigomático, 97,2% dos pacientes apresentaram bom resultado visual. Foi identificado como fator de melhora visual pós-operatória, o grau de déficit de acuidade visual e de campo visual pré-operatórios.

Na série de tratamento endoscópico de meningiomas de tubérculo selar de Yu¹²¹, foram observadas taxas de melhora visual maiores do que as de séries com acessos abertos. Foi relatado melhora em 38 dos 39 (97,4%) pacientes e um manteve a função visual sem modificação no pós-operatório, sendo compatível com dados de outros trabalhos citados na literatura¹²²⁻¹²⁵.

A revisão sistemática realizada por Pelsma¹²⁶, sobre macroadenomas hipofisários, identificou déficit visual pré-operatório em 72,0% dos pacientes. No pós-operatório foi observado melhora do déficit visual em 87% dos pacientes.

A preservação da função dos nervos facial e vestibulococlear são de grande interesse nas séries cirúrgicas sobre neoplasias da região do meato acústico interno. A série de Samii⁵³, que analisou 1000 schwannomas vestibulares em 962 pacientes, apresentou resultados de preservação anatômica do nervo coclear de 79% e funcional de 39,5%. Fatores de melhor prognóstico auditivo foram sexo masculino, tumores pequenos e médios, audição boa a moderada pré-operatória, tempo curto de hipoacusia ou de distúrbios vestibulares.

Na mesma série cirúrgica de Samii¹²⁷, o nervo facial foi preservado anatomicamente em 93% dos casos. Dos 42 casos que apresentaram descontinuidade grave do nervo facial intraoperatória, todos foram submetidos a reconstrução imediata, tendo uma taxa de recuperação de função de 61 a 70% dos pacientes.

No estudo de Sameshima¹²⁸, foi identificado que tumores maiores do que 3 cm apresentavam tendência a maior adesão à capsula tumoral e que a maior aderência do nervo facial à capsula tumoral foi preditora de déficit motor do nervo facial pós-operatório. Não foi encontrada associação entre o trajeto percorrido pelo nervo facial em relação ao tumor e déficit do nervo facial.

Roberti¹²⁹ reportaram uma série de 161 pacientes submetidos a acessos abertos para tratamento de meningiomas da fossa posterior. Foi registrada novo ou piora de déficits dos nervos cranianos III ao VI em 47% dos pacientes e 20% no VII.

Na revisão sistemática e metanálise de Savardekar¹³⁰, foram comparados resultados de séries de tratamento microcirúrgico e tratamento por radiocirurgia em schwannomas vestibulares menores do que 3 cm. Foram relatadas taxas de preservação auditiva de 56% versus 59%, controle tumoral de 98% versus 92% e de disfunção do nervo facial de 10% versus 2%, em séries microcirúrgicas e de radiocirurgia, respectivamente.

Wu¹³¹, em revisão sistemática e metanálise, compararam resultados cirúrgicos do tratamento de schwannomas vestibulares císticos e sólidos. Apresentaram dados de preservação da função do nervo facial (House-Brackmann grau I ou II) em 48,8% nos schwannomas císticos versus 58,9% nos sólidos.

Em relação ao acometimento dos nervos cranianos do forame jugular, a neoplasia mais comum desta região é o paraganglioma jugulotimpânico. Na revisão sistemática de Jansen¹³², os pacientes tratados cirurgicamente para ressecção de paraganglioma jugulotimpânico foram categorizados pela classificação de Fisch e apresentaram lesão de nervos cranianos em A de 0%, B de 6%, C1 a C4 de 69% a 100%.

1.5.2 Fístula liquórica e meningite

O tratamento adequado das fístulas liquóricas é de grande importância para a redução da morbidade pós-operatória. Na revisão realizada por Shahangian¹³³, foi observado que a falha do tratamento de fístula liquórica tem associação relevante com o resultado do paciente,

contribuindo para aumento da ocorrência de pneumoencéfalo, infecções intracranianas, reoperação, trombose venosa profunda, readmissão e tempo de hospitalização prolongado.

Na revisão sistemática de Khan¹³⁴, sobre reparos de fístula liquórica de cirurgias endonasais para neoplasias hipofisárias e da base do crânio, foram incluídos 193 estudos. Os métodos utilizados para tratamento intraoperatório de fístula liquórica são heterogêneos. As técnicas mais utilizadas descreviam uso de retalhos de gordura, fásia lata e sintéticos, além de protocolos de multicamadas com retalhos vascularizados e dreno lombar. Foi relatado taxa de fístula liquórica pós-operatória no acesso transesfenoidal em 3,7% dos casos, no acesso endonasal expandido em 9% e para estudos descrevendo ambos 5,3%.

Em revisão sistemática que incluiu 113 estudos, Coucke¹³⁵ relatou taxa de fístula liquórica para cirurgias da base do crânio de 6,2%. Quando categorizada por localização, foram identificadas 5,9% na fossa anterior, 6,4% na fossa média e 5,2% nas cirurgias transpetrosas.

Para demonstrar a heterogeneidade das lesões estudadas nas publicações de base do crânio e dos protocolos para tratamento de fístula liquórica adotados, citamos alguns dos maiores estudos publicados sobre o tema.

Em 2007 Esposito⁴⁴, publicou um estudo retrospectivo com objetivo de analisar a complicação de fístula liquórica no pós-operatório de cirurgias para tumores de base de crânio transesfenoidais endoscópicas endonasais. Eles analisaram os procedimentos cirúrgicos de 620 pacientes de 1998 a 2006, onde 80 pacientes apresentavam lesões parasselares, sendo necessário acessos transesfenoidais estendidos. Com um novo sistema de graduação para as fístulas liquóricas intraoperatórias, eles avaliaram o protocolo de reparo utilizado. Eles consideraram Grau 0, ausência de fístula liquórica; Grau 1 fístula liquórica pequena “chorando”, confirmada pela manobra de Valsalva, sem defeito diafragmático visível; Grau 2, fístula moderada com defeito diafragmático definitivo; Grau 3, defeito diafragmático grande e/ou defeito criado como parte de um acesso transesfenoidal estendido suprasselar ou transclival. O protocolo de reparo foi baseado no grau atribuído a fístula. Não fazia parte deste protocolo o uso de retalho nasosseptal. Foram identificados 378 (56,6%) fístulas liquóricas, sendo 32,5% Grau 1, 15,4% Grau 2 e 8,7% Grau 3. Falência do reparo para fístula pós-operatória foi identificada em 17 (2,5%) dos casos, sendo Grau 1 (3%), Grau 2 (1%) e Grau 3 (12%), além de 2 (0,7%) casos em que não foi detectado fístula no intra-operatório, mas evoluíram com fístula no pós-operatório. Meningite bacteriana ocorreu em 3 (0,45%) pacientes.

No artigo relatando a evolução desta técnica em 2018, Conger,⁴⁵ realizou algumas alterações ao protocolo de tratamento das fístulas liquóricas. Neste novo protocolo foi iniciado o uso de retalho nasosseptal ou de concha nasal para fístula Grau 3 e feitas outras alterações em relação ao suporte rígido utilizado e aumento da indicação de tampão nasal. Na segunda fase desta série o protocolo com antibiótico profilático foi modificado passando a ser utilizada a ampicilina com sulbactam 3 g por 24 horas, e, na vigência de uso de tampão nasal, convertido para via oral e mantido até a retirada do tampão. Na série foram identificadas fístulas liquóricas pós-operatórias em 9 (1,6%) pacientes, dos quais 0 nos casos grau 0, 2 (1,9%) nos casos grau 1, 3 (3,1%) nos casos grau 2 e 4 (4,8%) nos casos grau 3.

Em relação a falha do reparo de fístula liquórica intraoperatória, foram identificados como fatores de risco índice de massa corporal ≥ 30 , ausência de suporte rígido ou tampão nasal, fístula grau 3, assincronia paciente-ventilador pós-operatória grave ou vômitos, falta de utilização de retalho nasosseptal em fístula grau 3 e herniação do diafragma selar para o seio esfenoidal⁴⁵.

Neste estudo de Conger⁴⁵, meningite foi diagnosticada em 6 (1,1%) pacientes. Os fatores de risco identificados para meningite foram fístula liquórica intraoperatória, fístula liquórica pós-operatória, cirurgias prolongadas, falha na repetição da dose de antibiótico após 6 horas de cirurgia, reoperação para tumor residual na mesma hospitalização, cirurgia prévia e radiação por feixe de prótons prévia. Presença de derivação lombar externa perioperatória não obteve significância estatística para associação com ocorrência de meningite.

Em 2011, Kassam¹³⁶, publicou uma série consecutiva de 800 pacientes submetidos à tratamento cirúrgico por via endonasal endoscópica e analisaram as complicações que levaram a morbidade e mortalidade. O objetivo foi de correlacionar as complicações com as variáveis idade, sexo, patologia, complexidade e módulo de acesso. Os autores classificaram a complexidade dos procedimentos de I a V, seguindo uma ordem crescente de dificuldade, em I – cirurgia nasossinusal, II – cirurgia hipofisária e fístula liquórica, III – cirurgia extradural, IV – cirurgia intradural e V – cirurgia cerebrovascular. Além disso, foi desenvolvida uma classificação modular dos acessos cirúrgicos utilizados, tendo como referência as artérias carótidas internas e os planos sagital e coronal. Esta série compreendeu tratamento cirúrgico endoscópico predominantemente de lesões neoplásicas, sendo as benignas mais prevalentes os adenomas hipofisários (39,1%) e meningiomas (11,8%), e as malignas mais prevalentes os tumores nasossinusais malignos. Mas também incluiu lesões não-neoplásicas como fístulas

liquóricas (7,9%) e cistos aracnoides (0,5%), tratados endoscopicamente. Os acessos mais utilizados foram o transselar (41,9%), transcribriforme (16%) e os acessos paramedianos (13,1%). A maior parte dos procedimentos teve complexidade nível II (48,4%). A complicação mais comum foi a fístula liquórica pós-operatória, presente em 15,9% dos pacientes, sendo necessário tratamento endoscópico em 76,4% destes. Foi utilizado o retalho nasosseptal em todas as cirurgias, com raras exceções.

Em estudo de 41 pacientes submetidos a cirurgia endoscópica endonasal, Dolci¹³⁷, publicou taxa de fístula liquórica em 3 (7,3%) pacientes e meningite em 3 (7,3%). Neste estudo também foi utilizada a técnica de retalho nasosseptal.

1.5.3 Outras complicações em acessos endoscópicos

No estudo de Kassam¹³⁶, foi relatada a ocorrência de déficit neurológico transitório em 2,5% dos pacientes e déficit neurológico permanente em 1,8%, além de 4,8% dos pacientes com outras complicações relacionadas ao procedimento, como infecção, crises convulsivas ou complicações sistêmicas. A mortalidade identificada foi de 0,9% (7 pacientes). Foi relatado maior número de complicações sistêmicas em pacientes com idade maior do que 60 anos. O nível de complexidade V (cirurgia cerebrovascular) foi o que apresentou maior número de complicações vasculares (4 casos de um total de 7), sendo 22,06 vezes mais propenso a lesão vascular do que o nível II. Procedimentos classificados como nível IV (cirurgia intradural) apresentaram maior frequência de infecções. As complicações neurológicas também foram mais frequentes nos níveis IV e V.

Em revisão sistemática realizada por Borg¹³⁸, foram utilizados 82 estudos que incluíram 7460 casos. Eles relataram complicações orbitárias em 0,7% dos casos, infecções de ferida operatória em 10,9%, complicações sistêmicas em 4,3% e outras complicações como vasculares ou endocrinológicas em 2,0%. Em concordância com o estudo de Kassam¹³⁶, encontraram maiores taxas de complicação em cirurgias para tumores clivais do que em adenomas hipofisários. Encontraram uma taxa de mortalidade de 0,4%.

1.5.4 Outras complicações em acessos abertos

As publicações sobre neoplasias da base do crânio abordadas por cirurgia aberta, também apresentam heterogeneidade na composição de acessos, tipos histológicos e técnicas de fechamento. A seguir, citamos alguns dos estudos mais conhecidos sobre complicações em cirurgias abertas para neoplasias da base do crânio.

Na publicação de Miller¹¹⁶, de 2017, a hipótese do trabalho foi de que com o avanço das indicações para cirurgias endoscópicas, as cirurgias abertas são reservadas para casos mais complexos, gerando taxas de complicações mais elevadas quando comparadas a estudos prévios. A análise do estudo foi realizada com a mesma categorização de complicações utilizada por Kassam¹³⁶. Os potenciais fatores de risco analisados para complicações cirúrgicas foram malignidade, enxerto de gordura ou de retalho livre, radiação pré-operatória, idade, obesidade, tabagismo e necessidade de reconstrução com retalho. Com 406 pacientes, dos quais 59% eram do sexo masculino e 41% do sexo feminino, as histologias mais comuns para as cirurgias abertas foram o carcinoma de células escamosas (34%), seguido por malformações arteriovenosas (5%), melanoma nasossinusal (3%), neurofibroma (3%) e osteossarcoma (3%). Das lesões passíveis de estadiamento TNM, 92% (57 pacientes) eram estágio IV, 3% (2) estágio II e 1% (1) estágio I. Foram realizados 22 (19%) procedimentos abertos para lesões recidivadas. As abordagens mais realizadas foram o acesso para a fossa infratemporal em 40 cirurgias (34%), seguida por acesso craniofacial em 35 (30%), 15 (13%) transfrontais e 15 (13%) orbitozigomáticos. Encontraram 63 (54%) de pacientes tabagistas. Eles relataram a utilização de retalhos miocutâneos ou de mucosa pediculados com vascularização, em 66 (56%) cirurgias. Obtiveram uma taxa de fístula liquórica intraoperatória de 20% (23 casos). Na análise das complicações, encontraram uma taxa de complicações maiores de 4% (5 casos), onde dois apresentaram complicações sistêmicas, uma complicação vascular e duas lesões neurológicas. Não foram identificados preditores para complicações ou fístula liquórica, mas tabagismo chegou perto de obter significância estatística. A taxa de complicações pós-operatórias foi de 45% (53 casos), das quais 31% (36) foram complicações maiores. Foi observado infecção como a complicação pós-operatória mais comum, ocorrendo em 23% (27 casos). Complicações sistêmicas pós-operatórias foram encontradas em 21 (18%) dos pacientes, sendo pneumonia e distúrbios metabólicos as mais comuns. Foram reportados dois casos de fístula liquórica pós-operatória. As complicações estratificadas pelo acesso realizado, se aproximaram de significância estatística em todos os acessos, sendo a abordagem à fossa infratemporal e o acesso craniofacial com maiores taxas de complicações, 48% e 54%,

respectivamente. Não foi encontrado significância estatística na associação entre complicações relacionadas ao acesso aberto e malignidade, retalhos livres ou de gordura, idade ou obesidade. A necessidade da reconstrução com retalho obteve associação com significância estatística com todas as complicações pós-operatórias (55 vs. 34%; OR = 2,27; intervalo de confiança 95%: 1,03-5,04) e com as complicações sistêmicas pós-operatórias (26 vs. 8%; OR = 2,08; IC 95%: 1,34 – 11,86).

Em 2003, Patel¹¹⁵, publicou um estudo colaborativo internacional sobre cirurgias craniofaciais em tumores malignos da base craniana, com uma série de 1307 pacientes, de 17 instituições diferentes. Os tipos histológicos mais prevalentes nesta série foram carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma. Dos 845 (64,7%) pacientes que tiveram relatados o estágio TNM, 746 (88,3%) apresentavam doença em estágio III ou IV. Eles relataram complicações em 433 pacientes (33%), onde as complicações com a ferida operatória foram as mais comuns (18%). A mortalidade pós-operatória observada foi de 4%. Fatores prognósticos para ocorrência de complicações foram presença de comorbidades, tratamento prévio com radioterapia e extensão tumoral intracraniana. Foram identificadas idade e presença de comorbidades como preditores de mortalidade pós-operatória. Esta série obteve uma média de acompanhamento de 25 meses, taxa de sobrevida geral em 5 anos de 53,6% e de sobrevida doença-específica de 59,9%, além de recorrência em 41,7% dos pacientes após cirurgia craniofacial. Em relação a sobrevida livre de recorrência, sobrevida geral e sobrevida doença-específica, foram identificados como preditores independentes a histologia tumoral, o grau de extensão intracraniana e o estado das margens cirúrgicas.

O trabalho de Lara¹³⁹, sobre uma série de 175 pacientes submetidos a cirurgia craniofacial para tratamento de neoplasias malignas da base anterior do crânio, foram reportados tumores com origem nos seios paranasais, órbita, cavidade nasal e nasofaringe. Apresentaram taxas de complicações de 12,1% de deiscência e infecção local, 8,0% de meningite, 5,4% de necrose de retalho, 4,1% de perda de retalho ósseo e 1,2% de hematoma subdural.

Em 1994, Irish¹⁴⁰, publicou uma série de 77 casos, no período de 1982 a 1992, onde descrevem os seus resultados no tratamento de pacientes com tumores que transcendiam a base craniana. Os tumores mais comuns com origem intracraniana, mas que normalmente não transcendem a base craniana, como tumores hipofisários, schwannoma do acústico, angiofibromas e craniofaringiomas, não foram incluídos neste estudo. Eles utilizaram um

método para classificação das lesões na base craniana de acordo com sua localização preponderante. A região I compreendia as lesões da base anterior que habitualmente requerem abordagem anterior, incluindo as lesões com invasão da fossa anterior, clivus e forame magno. Na região II estavam os tumores primariamente na fossa infratemporal e pterigopalatina, com extensão para a fossa média. A região III foi definida como lesões do osso temporal com invasão da fossa média ou posterior. Foram identificados 44% de tumores na região I, 32% na região II e 9% na região III, além de 14% com tumores em mais de uma região. As histologias mais comuns foram o carcinoma de células escamosas (29%), carcinoma de células basais (10%), neuroblastoma do olfatório (8%) e meningioma (8%). Dos 41 pacientes com lesões na base anterior, 35 foram submetidos a rinotomia lateral e em 24 destes com maxilectomia parcial e 10 total. Dos pacientes com lesões nas regiões II e III, 18 foram submetidos a acessos infratemporais. Somente 12 pacientes foram submetidos a radioterapia pré-operatória. Em 65% dos pacientes foi necessária utilização de algum retalho, sendo realizada a reconstrução com retalho a distância em 36% dos pacientes. A taxa geral de complicações pós-operatórias foi de 44%, sendo a falência do retalho a mais comum (14%), seguida por infecção de ferida operatória (12%), fístula liquórica (10%) com um caso de meningite. Não foram observadas mortes intra ou pós-operatórias nesta série. Quando estratificado por região as complicações observadas foram 41% na região I, 42% na região II e 40% na região III, sendo que dos 11 pacientes com lesões com extensão para mais de uma região, 64% apresentaram complicações pós-operatórias. A análise de sobrevida geral de 2 anos e 4 anos foi de 79% e 71%, respectivamente. Foi observado que as lesões da região II apresentaram pior prognóstico estatisticamente, com sobrevida em 2 anos de 45% e sem sobreviventes em 4 anos.

Em 1994, Janecka¹⁴¹, publicou sua série de cirurgias da base craniana em 183 pacientes consecutivos. Destes, 118 eram malignos, 50 benignos, 9 malformações congênitas, 3 lesões inflamatórias e 3 traumas. Os tumores malignos mais comuns foram sarcomas, carcinoma de células escamosas e carcinoma adenoide cístico. Os tumores benignos mais comuns foram meningiomas, angiofibromas e paragangliomas. Após 30 meses, 25,4% morreram em decorrência da evolução dos tumores malignos e 6,8% morreram de outras causas. A sobrevida geral independentemente do tipo histológico foi de 67%. Apresentaram uma taxa de complicações de 33% e mortalidade perioperatória de 2%. O KPS melhorou ou se manteve igual em 83% dos pacientes no pós-operatório.

1.5.5 Complicações em acessos a fossa posterior

As lesões da base do crânio na fossa posterior são complexas para o tratamento cirúrgico¹⁰, pela proximidade ao tronco cerebral, presença dos nervos cranianos VII ao XII e de estruturas vasculares como a artéria carótida interna e seios venosos. Citamos algumas séries que relataram complicações sobre o tema.

Em 2011, Shahinian¹⁴², publicou sua série de 527 pacientes submetidos a ressecção de schwannoma vestibular unilateral, por via endoscópica através do acesso retrossigmoide. Nesta série os tumores apresentavam tamanho médio de 2,8 cm e foram obtidas ressecções completas em 94%. As ressecções subtotais objetivaram preservar a audição e somaram 6% do total. Não houve complicações neurológicas maiores como tetraparesia, hemiparesia, meningite, déficit de nervos cranianos baixos ou morte.

Em 2012, Rinaldi¹⁴³, publicou sua série de 66 pacientes consecutivos operados através de acesso translabiríntico, retrolabiríntico, retrossigmoide ou da fossa média. Eles analisaram a função do nervo facial, obtendo integridade anatômica em 64 (97%) casos e 23 (37,1%) apresentando algum grau de paresia do nervo facial. Foi utilizada a classificação de Zini-Magnan para estratificar o tamanho tumoral. Análise estatística do tamanho tumoral com déficit do nervo facial demonstrou correlação com significância estatística.

Em relação aos meningiomas da fossa posterior, Roberti¹²⁹, reportou uma série de 161 pacientes submetidos a acessos abertos. Foi registrada taxa de fístula liquórica pós-operatória de 13,6% dos pacientes. Observaram taxas de hidrocefalia pós-operatória de 11,8% e infarto cerebral em 3%. Identificaram novo ou piora de déficits de nervos cranianos (III, IV, V e VI) em 47% dos pacientes, sendo os nervos III e IV os mais acometidos. Nova ou piora do déficit do nervo facial foi identificado em 20% dos pacientes, com relatos na literatura entre 10,5% e 30%¹⁴⁴.

Em uma revisão sistemática sobre meningiomas petroclivais, Di Carlo¹⁴⁵, encontrou taxas de déficit pré-operatório dos nervos VII e VIII em 12,9% e 8,3%, respectivamente, e no pós-operatório de 6% e 8,9%.

Em relação aos meningiomas da fossa posterior, Roberti¹²⁹, reportou uma série de 161 pacientes submetidos a acessos abertos. Foi registrada taxa de fístula liquórica pós-operatória de 13,6% dos pacientes.

Na revisão sistemática de Cannizzaro, sobre cordomas de clivus, comparando o acesso endoscópico transesfenoidal e o acesso microcirúrgico, foram utilizados 58 artigos. As taxas de complicações para fístula liquórica foram de 10,3% e 9,5%, para acesso endoscópico e aberto, respectivamente. Taxas de déficits de nervos cranianos apresentaram grande variação entre 6,2% e 21%. A taxa de recorrência total calculada foi de 25,6%, independente da abordagem cirúrgica.

2. Justificativa

Do ponto de vista do tratamento das neoplasias da base do crânio, o avanço tecnológico e as publicações de trabalhos científicos ao identificar fatores prognósticos ajudam a melhorar os resultados. As informações epidemiológicas sobre este tema são escassas no Brasil e trabalhos identificando fatores prognósticos também são raros.

Foram operados 865 pacientes com tumores da base do crânio no período de 1990 a 2016 no A C Camargo Cancer Center. Este estudo objetiva analisar retrospectivamente os resultados da série de casos operados neste complexo hospitalar, para corroborar fatores prognósticos já estabelecidos e sugerir novos fatores prognósticos relacionados aos procedimentos cirúrgicos.

3. Objetivos do estudo

3.1 Objetivo geral

O propósito do estudo é analisar retrospectivamente fatores prognósticos em pacientes com lesões neoplásicas na base do crânio submetidos à tratamento cirúrgico no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2016 no A. C. Camargo Cancer Center.

3.2 Objetivos específicos

Analisar a tendência das diferentes abordagens cirúrgicas ao longo do tempo.

Avaliar taxas de complicações e mortalidade pós-operatórias ao longo do tempo.

Avaliar a taxa de sobrevida global, câncer específica e livre de recorrência de acordo com o tipo histológico tumoral, localização na base craniana, quadro clínico, características do tratamento cirúrgico empregado e dos tratamentos adjuvantes.

Construir diferentes modelos prognósticos resultantes de análise multivariada visando identificar grupos de pacientes com diferentes graus de risco de recorrência, de sequela neurológica e de morte.

4. PACIENTES E MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo de uma série de 601 pacientes diagnosticados com tumores da base do crânio, submetidos à procedimento cirúrgico no A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo, Brasil, no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2016.

4.1 Critérios de inclusão

4.1.1 Pacientes de ambos os sexos, sem restrição de idade, com ou sem tratamento prévio, portadores de lesões neoplásicas, definidas pelos seguintes critérios de localização anatômica:

- a. Base do crânio anterior, média e posterior, incluindo lesões selares, no seio cavernoso, ângulo pontocerebelar, clivus, forame magno, forame jugular e meato acústico interno.
- b. Inclui lesões que invadem a base craniana originárias da órbita, cavidade nasal, nasofaringe, seios paranasais, faringe, parótida, fossas pterigopalatina e infratemporal, meato acústico externo, orelha e articulação temporomandibular.

4.1.2 Paciente submetidos à tratamento cirúrgico no A.C. Camargo Cancer Center com finalidade de ressecção total, parcial ou biópsia.

4.1.3 Os pacientes incluídos no estudo deveriam conter em prontuário médico a história clínica com sintomatologia inicial, exame físico com exame neurológico que incluindo avaliação dos nervos cranianos pré e pós-operatórios, exames de imagem complementares pré e pós-operatórios e resultado anatomopatológico.

4.2 Critérios de exclusão

4.2.1 Prontuário sem dados adequados de histologia tumoral, data da cirurgia e localização tumoral na base craniana.

4.3 MÉTODOS

As variáveis avaliadas foram divididas em variáveis clínicas relacionadas ao paciente, ao tumor, demográficas, hábitos de vida, ao estágio clínico tumoral e ao tratamento. Estas

informações foram coletadas dos prontuários disponíveis no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do A. C. Camargo Cancer Center.

No período do estudo foram realizadas em torno de 1000 procedimentos cirúrgicos em pacientes com neoplasias da base do crânio no A. C. Camargo Cancer Center. No entanto, neste período o hospital fez a transição para prontuários eletrônicos e muitos prontuários, especialmente os mais antigos, foram digitalizados de forma incompleta ou ficaram indisponíveis para a utilização por motivos diversos. Portanto estes prontuários com dados inacessíveis foram excluídos deste estudo.

4.3.1 Variáveis clínicas relacionadas ao paciente

Foram analisados o desempenho pessoal, as comorbidades e os déficits neurológicos. O desempenho pessoal foi avaliado através da Escala de Desempenho de Karnofsky (KPS), que em uma escala de 11 pontos (0 a 100%), gradua a capacidade funcional do paciente como capaz de trabalhar (A: 80 a 100%), incapaz de trabalhar, mas capaz de realizar atividades cotidianas (B: 50 a 70%), e incapaz de realizar atividades de autocuidado (C: 0 – 40%)^{146,147}.

As comorbidades foram avaliadas pela presença ou não, conforme os dados presentes no prontuário e a classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA)^{148,149} da última consulta antes da cirurgia.

Os déficits neurológicos foram avaliados através de dados presentes no prontuário, incluindo exame físico admissional, evolutivo e exames complementares. Para registro da função dos nervos cranianos foram utilizadas a avaliação da olfação (n. olfatório), campo visual (n. óptico), padrão pupilar (n. oculomotor), mobilidade ocular extrínseca (n. oculomotor, troclear e abducente), sensibilidade da face (n. trigêmeo), mímica facial (n. facial), audição e equilíbrio (n. vestibular e n. coclear), avaliação da deglutição, palato mole e úvula (n. glossofaríngeo e vago), mobilidade da língua (n. hipoglosso) e elevação dos ombros (n. acessório)¹⁵⁰.

4.3.2 Variáveis demográficas e hábitos de vida

Os pacientes foram agrupados conforme o sexo, idade em anos, raça e relato ou não de tabagismo, etilismo, exposição à radiação prévia e presença de síndrome hereditária tumoral.

4.3.3 Variáveis clínicas e patológicas relacionadas aos tumores

Os pacientes foram agrupados de acordo com o tipo histológico e localização na base craniana.

4.3.4 Variáveis relacionadas ao tratamento

O tratamento cirúrgico foi analisado de acordo com o tipo de cirurgia realizada, se por endoscopia, craniotomia ou combinado, o acesso cirúrgico utilizado, o grau de ressecção, se total (sem evidências de lesão no exame de imagem pós-operatório), subtotal ou biópsia, margens cirúrgicas, e a ocorrência de complicações como infecção, fístula liquórica, lesão vascular ou nervosa.

4.3.5 Recorrência

A recidiva local foi definida pela presença de lesão recidivante evidente em exame de imagem de crânio (tomografia ou RM).

4.3.6 Situação na última informação objetiva de seguimento

A data da última consulta ou óbito foi utilizada para definir a situação do último contato. Os pacientes foram agrupados como vivos sem doença, vivos com doença, mortos pela neoplasia ou mortos por outras causas. Os pacientes com neoplasias malignas, que na última consulta estavam com doença e que depois perderam o seguimento serão considerados mortos pela doença.

A falta de dados nos prontuários superior a duas vezes o período estipulado para retorno pela equipe médica, e quando nestes casos, não foi possível o contato telefônico, caracterizou a perda de seguimento.

4.3.7 Análise Estatística

Para coleta dos dados foi utilizado a plataforma Redcap. A análise estatística foi realizada utilizando o programa estatístico SPSS 17.0 for Windows. Foram analisadas taxas de sobrevida, mortalidade geral, mortalidade específica, sobrevida livre de recorrência, complicações e correlacionados com variáveis clínicas relacionadas ao paciente, ao tumor e ao tratamento.

Para análise univariada de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan Meier. O teste de log-rank foi utilizado para acessar a significância das diferenças entre curvas de sobrevida de acordo com as diferentes categorias de uma mesma variável. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$. Para construção do módulo multivariado de sobrevida livre de doença e global foi utilizado o método de Cox.

5. Resultados

Foram avaliados 865 prontuários de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para neoplasias da base do crânio no AC Camargo Cancer Center no período entre 1990 e 2016. Pelos critérios de exclusão, 264 prontuários não atingiram os critérios mínimos para análise. Os fatores excludentes mais incidentes foram ausência de informações adequadas, prontuários inacessíveis através dos diferentes sistemas de acesso do AC Camargo e cirurgias realizadas em outros hospitais.

Dos 601 prontuários analisados, em relação ao sexo, observamos uma frequência de 317 (52,7%) feminino e 279 (46,4%) masculino.

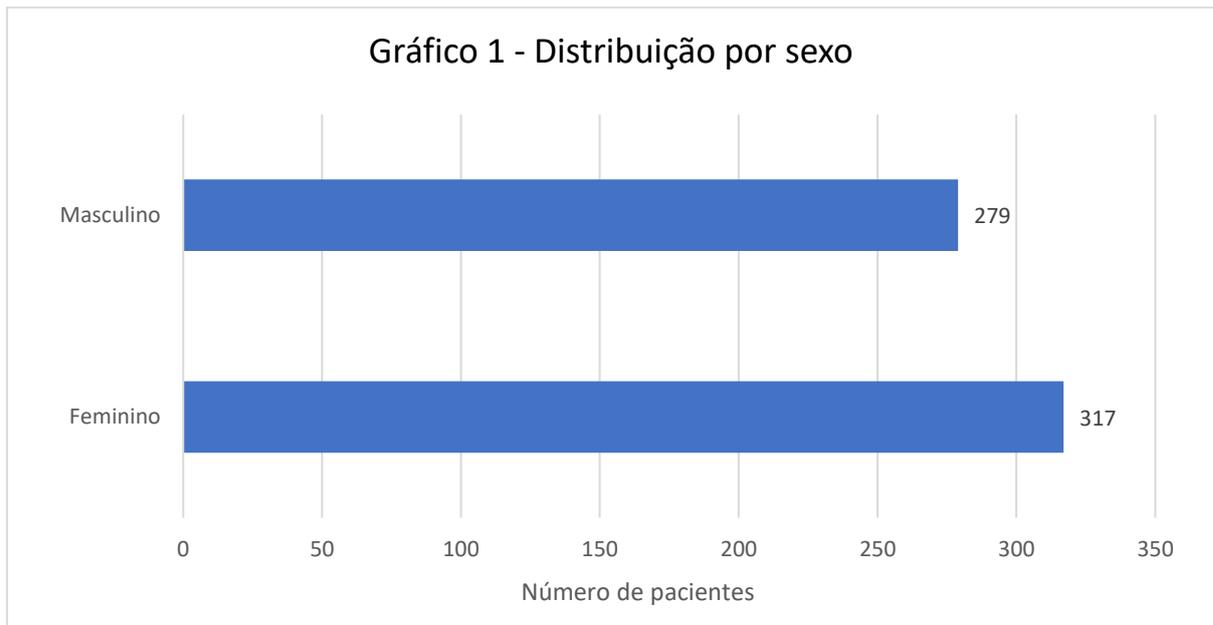


Gráfico 1 – Distribuição por sexo dos pacientes submetidos à procedimentos cirúrgicos. (Fernandes, 2021)

Nos 601 prontuários avaliados, foram realizadas 742 cirurgias no AC Camargo. Quando estratificamos a idade em anos dos pacientes nas categorias de 0 a 10, 11 a 20, 21 a 30, 31 a 40, 41 a 50, 51 a 60, 61 a 70 e acima de 70, observamos que a quinta e a sexta décadas foram as mais prevalentes para as neoplasias da base do crânio.

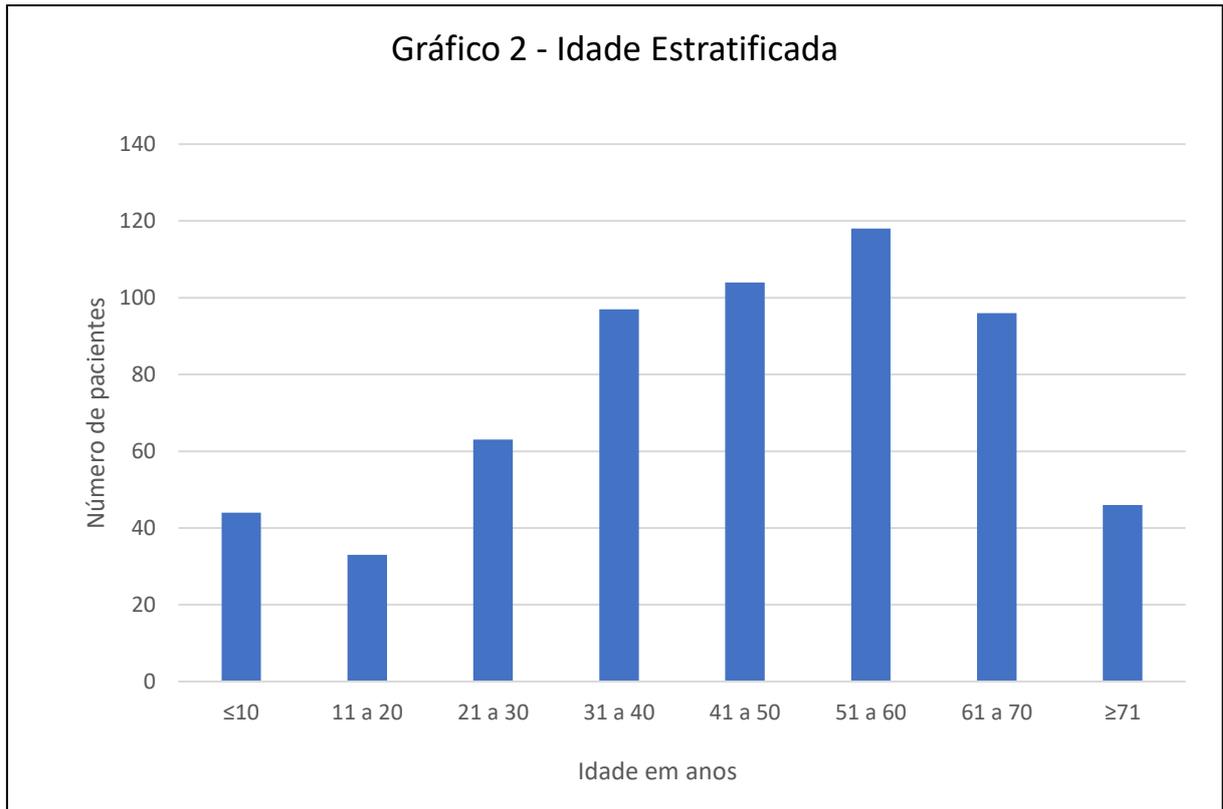


Gráfico 2 - Frequência de idade na data de cirurgia estratificada em décadas. (Fernandes, 2021)

Dos 601 prontuários avaliados, foram obtidos 417 registros de localização na base do crânio da lesão tumoral. A distribuição nas categorias de fossa anterior, média, posterior, selar e base lateral do crânio, está representada na Tabela 1. A localização mais prevalente foi a selar, com 34,1% dos prontuários válidos, predominantemente pelo tratamento de adenomas hipofisários e craniofaringiomas.

Dos 601 pacientes, 199 (33,1%) foram submetidos a algum procedimento cirúrgico previamente ao tratamento no AC Camargo Cancer Center. Este dado inclui ressecções parciais e ressecções completas prévias.

Tabela 1 – Localização dos tumores da base do crânio de 601 pacientes submetidos a cirurgia no AC Camargo entre os anos de 1990 e 2016

	n	%
Anterior	159	26,5
Média	132	22,0
Posterior	125	20,8
Selar	144	24,0
Lateral (temporal)	41	6,8
Total	601	100,0

Fonte – Fernandes, 2021

Quanto ao tipo de cirurgia, se endoscópica, aberta ou combinada (aberta com auxílio do endoscópio pelo mesmo acesso ou por outro acesso), observamos em 742 cirurgias que 495 (66,7%) foram abertas, 199 (26,8%) endoscópicas e 19 (2,6%) combinadas, e 29 (3,9%) omissos no sistema. Os acessos cirúrgicos abertos mais utilizados foram a craniotomia pterional (14,1%), craniofacial (14,0%) e retrósigmóidea (10,1%). A endoscópica endonasal mais utilizada foi a transesfenoidal transelar (17,0%).

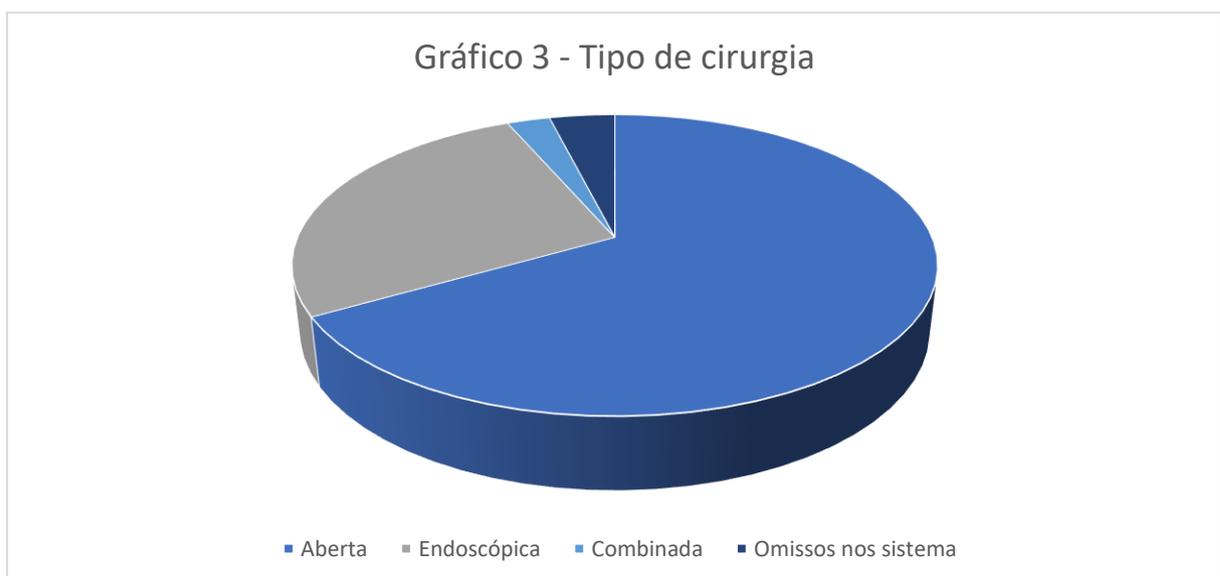


Gráfico 3 - Tipo de cirurgia de acordo com a abordagem escolhida. (Fernandes, 2021)

Quanto a característica histológica tumoral, foram registradas 60,2% (362/601) como lesões benignas e 39,1% (235/601) como lesões malignas da base do crânio, 0,7% (4/601)

como inconclusivo/material amorfo. Dentre as lesões benignas, as mais prevalentes foram adenoma hipofisário com 17,5% (105/601), meningioma com 11,6% (70/601) e schwannoma com 11,5% (69/601). Já entre as malignas, os mais prevalentes foram carcinoma de células escamosas 10,8% (65/601), carcinoma adenoide cístico 6,7% (40/601) e neuroblastoma do olfatório 2,5% (15/601).

Tabela 2 – Histologia tumoral de 601 pacientes submetidos a cirurgia no AC Camargo entre os anos de 1990 e 2016

	n	%	% acumulada
Adenoma Hipofisário	105	17.5%	17.5%
Meningioma	70	11.6%	29.1%
Schwannoma	69	11.5%	40.6%
Carcinoma de células escamosas	65	10.8%	51.4%
Carcinoma adenoide cístico	40	6.7%	58.1%
Paraganglioma	22	3.7%	61.7%
Craniofaringioma	20	3.3%	65.1%
Neuroblastoma olfatório	15	2.5%	67.6%
Carcinoma basocelular	13	2.2%	69.7%
Sarcomas	12	2.0%	71.7%
Nasoangiofibroma	12	2.0%	73.7%
Cordoma	10	1.7%	75.4%
Carcinoma	8	1.3%	76.7%
Condrossarcoma	8	1.3%	78.0%
Melanoma	8	1.3%	79.4%
Papiloma invertido	8	1.3%	80.7%
Rabdomiossarcoma	7	1.2%	81.9%
Displasia fibrosa	7	1.2%	83.0%
Carcinoma indiferenciado	6	1.0%	84.0%
Fibrossarcoma	6	1.0%	85.0%
Carcinoma mucoepidermóide	5	0.8%	85.9%
Material amorfo / inconclusivo	4	0.7%	86.5%
Metástases	4	0.7%	87.2%
Ameloblastoma	4	0.7%	87.9%
Carcinoma pouco diferenciado	4	0.5%	88.4%
Linfoma não-Hodgkin	3	0.5%	88.9%
Cisto de Rathke	3	0.5%	89.4%
Neurofibroma plexiforme	3	0.5%	89.9%
Adenocarcinoma papilífero	2	0.3%	90.2%
Adenocarcinoma polimorfo	2	0.3%	90.5%
Carcinoma pouco diferenciado (tipo linfoepitelioma)	2	0.3%	90.8%
Leiomiossarcoma	2	0.3%	91.2%
Osteossarcoma	2	0.3%	91.5%
Plasmocitoma	2	0.3%	91.8%
PNET (tumor neuroectodérmico primitivo)	2	0.3%	92.2%
Astrocitoma pilocítico	2	0.3%	92.5%
Cisto epidermóide	2	0.3%	92.8%

Fibro-histiocitoma	2	0.3%	93.2%
Fibroma ossificante	2	0.3%	93.5%
Germinoma	2	0.3%	93.8%
Hamartoma	2	0.3%	94.2%
Linfangioma	2	0.3%	94.5%
Neurofibroma	2	0.3%	94.8%
Osteoma	2	0.3%	95.2%
Teratoma	2	0.3%	95.5%
Tumor fibroso solitario	2	0.3%	95.8%
Adenocarcinoma	1	0.2%	96.0%
Adenocarcinoma de células claras	1	0.2%	96.2%
Adenocarcinoma pouco diferenciado	1	0.2%	96.3%
Carcinoma de células acinares	1	0.2%	96.5%
Carcinoma de células claras	1	0.2%	96.7%
Carcinoma neuroendócrino de pequenas células	1	0.2%	96.8%
Teratocarcinossarcoma	1	0.2%	97.0%
Adenoma pleomorfo	1	0.2%	97.2%
Cisto branquial	1	0.2%	97.3%
Cisto dermoide	1	0.2%	97.5%
Colesteatoma	1	0.2%	97.7%
Condroma	1	0.2%	97.8%
Fibroma condromixoide	1	0.2%	98.0%
Fibromatose	1	0.2%	98.2%
Hemangioma	1	0.2%	98.3%
Hipofisite xantogranulomatosa	1	0.2%	98.5%
Histiocitose de células de Langerhans	1	0.2%	98.7%
Lipoblastoma	1	0.2%	98.8%
Mixoma de bainha neural	1	0.2%	99.0%
Oncocitoma	1	0.2%	99.2%
Osteoblastoma	1	0.2%	99.3%
Polipose nasossinusal	1	0.2%	99.5%
Tumor de células gigantes	1	0.2%	99.7%
Tumor de parênquima da pineal de diferenciação intermediária	1	0.2%	99.8%
Total			
Sistema			
Total	601	100,0	

Fonte – Fernandes, 2021

As complicações pesquisadas foram: lesão neurológica (déficit neurológico em membros, déficit neurológico de nervos cranianos, alteração do nível de consciência), alteração do fluxo líquórico (hidrocefalia e fístula líquórica), infecção (local, sistêmica e meningite/ventriculite), distúrbio vascular (lesão vascular direta, desenvolvimento de aneurisma/pseudoaneurisma, trombose venosa, acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico ou hemorrágico, hematoma intracraniano e epistaxe), lesão hipofisária (lesão da haste, pan-hipopituitarismo, síndrome da secreção inapropriada do ADH, diabetes insipidus),

distúrbios da mucosa nasal (mucocele), lesões por procedimentos auxiliares ao procedimento cirúrgico (conjuntivite química e lesão uretral).

Considerando todas as complicações pesquisadas neste trabalho, observamos a ocorrência de algum tipo de complicação em 58,7% (336/572). Dentre as abertas, observamos 71,6% (272/380) de complicações, enquanto foram registradas 30,3% (53/175) das cirurgias endoscópicas e 64,7% (11/17) das cirurgias combinadas. Com o teste de qui-quadrado de Pearson obtivemos um valor de $p < 0,05$, indicando significância estatística para a associação entre tipo de acesso e presença de complicação pós-operatória.

Tabela 3 - Total de complicações e acesso cirúrgico de 601 pacientes submetidos a cirurgia no AC Camargo entre os anos de 1990 e 2016

	Não	%	Sim	%	Total (%)
Aberta	108	28,4%	272	71,6%	380 (100,0%)
Endoscópica	122	69,7%	53	30,3%	175 (100,0%)
Combinada	6	35,3%	11	64,7%	17 (100,0%)
Total	236	41,3%	336	58,7%	572 (100,0%)

Fonte – Fernandes, 2021

Em relação ao total de complicações e a localização na base craniana, observamos que 77,6% (52/67) dos casos de tumores com comprometimento da fossa posterior, apresentaram algum tipo de complicação. Com o teste de qui-quadrado de Pearson obtivemos um valor de $p < 0,05$, sugerindo que há associação entre a localização da lesão na base craniana com a ocorrência de complicação pós-operatória.

Durante a avaliação pré-operatória foram diagnosticadas 53,8% (154/235) de comprometimento de nervos cranianos parciais ou completas. A avaliação no pós-operatório revelou novo ou piora de déficit neurológico focal em 19,6% (70/357), onde 88,6% (62/70) destes eram lesões de nervos cranianos. Os nervos cranianos mais susceptíveis a lesão foram o facial em 24,2% (15/62), oculomotor em 21,0% (13/62) e glossofaríngeo em 12,9% (8/62).

Tabela 4 - Déficit de nervo craniano pré-operatório de 601 pacientes submetidos a cirurgia no AC Camargo entre os anos de 1990 e 2016

		n	%	% válida
Válido	Não	132	22,0	46,2
	Sim	154	25,6	53,8
	Total	286	47,6	100,0
Omisso	Sistema	315	52,4	
Total		601	100,0	

Fonte – Fernandes, 2021

Tabela 5 - Déficit focal (novo ou piorado) pós-operatório de 601 pacientes submetidos a cirurgia no AC Camargo entre os anos de 1990 e 2016

		n	%	% válida
Válido	Não	287	47,8	80,4
	Sim	70	11,6	19,6
	Total	357	59,4	100,0
Omisso	Sistema	244	40,6	
Total		601	100,0	

Fonte – Fernandes, 2021

Tabela 6 – Déficit de nervo craniano (novo ou piorado) pós-operatório de 601 pacientes submetidos a cirurgia no AC Camargo entre os anos de 1990 e 2016

		n	% válida
Válido	N. olfatorio	3	4,8
	N. optico	5	8,1
	N. oculomotor	13	21,0
	N. troclear	0	0
	N. trigemeo	4	6,5
	N. abducente	6	9,7
	N. facial	15	24,2
	N. vestibulo-coclear	4	6,5
	N. glossofaríngeo	8	12,9
	N. vago	3	4,8
	N. hipoglosso	1	1,6
Total		62	100,0

Fonte – Fernandes, 2021

Quando analisamos a característica histológica tumoral e o déficit de nervo craniano pré-operatório com o teste de correção de continuidade, obtivemos um valor de p com significância estatística ($p=0,020$). Portanto existe associação entre a histologia tumoral e a presença de déficit de nervo craniano no pré-operatório de tumores da base do crânio. Nesta série, dos 145 casos com déficit de nervos cranianos no pré-operatório, 125 (86,2%) eram de tumores benignos e 20 (13,8%) de tumores malignos.

Ao analisarmos a relação da histologia tumoral e o déficit de nervo craniano no pós-operatório, o teste exato de Fisher também obteve significância estatística ($p=0,027$), indicando uma associação entre histologia tumoral e déficit de nervo craniano. Nesta série observamos uma taxa mais elevada de déficits de nervos cranianos nos pós-operatórios de cirurgias para tumores benignos do que em tumores malignos. É importante notar que foram registrados os déficits novos ou piorados que não eram esperados após a cirurgia. Os déficits pós-operatórios que eram esperados pela ressecção oncológica de nervos cranianos infiltrados por tumor, como nos casos de exenteração orbitária, por exemplo, não foram registrados como déficits novos ou piorados.

Ao realizarmos o cruzamento dos dados de localização da base craniana com os de histologia tumoral categorizada em benigno, maligno e outro, observamos uma taxa elevada de tumores malignos na fossa anterior (64,8%) e de benignos nas fossas média (82,0%) e posterior (75,8%).

Fazendo a análise estatística para avaliar a relação entre o acesso cirúrgico e a presença de déficit de nervo craniano no pós-operatório, com o teste do qui-quadrado de Pearson, obtivemos uma associação com significância estatística ($p < 0,05$). Portanto o tipo de acesso cirúrgico impactou na presença de déficit de nervo craniano pós-operatório. Nesta série, dos 69 pacientes que apresentaram déficit de nervo craniano pós-operatório, 88,4% (61) ocorreram em cirurgias abertas, 10,1% (7) em cirurgias endoscópicas e 1,4% (1) em cirurgias combinadas.

Foram realizados cruzamentos para análise de associação de ocorrência de déficit de nervo craniano pós-operatório com tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e outras comorbidades, e não foram encontradas associações com significância estatística.

Fístula liquórica pós-operatória foi observada em 10,6% (38/358) das cirurgias realizadas. Destes 38 casos, 23 (60,5%) necessitaram de drenagem lombar externa e em 13 (31,6%) foi necessário reabordagem cirúrgica para resolução.

Tabela 7 - Fístula liquórica clínica no pós-operatório de 601 pacientes submetidos a cirurgia no AC Camargo entre os anos de 1990 e 2016

		n	%	% válida
Válido	Não	320	53,2	89,4
	Sim	38	6,3	10,6
	Total	358	59,6	100,0
Omisso	Sistema	243	40,4	
Total		601	100,0	

Fonte – Fernandes, 2021

Na análise dos dados com o teste qui-quadrado de Pearson para avaliar associação entre o acesso cirúrgico e fístula liquórica clínica no pós-operatório, obtivemos um valor de $p=0,736$, que não indica significância estatística. Com os dados desta série, portanto, não podemos afirmar que existe uma abordagem superior entre aberta e endoscópica, em relação à complicação de fístula liquórica.

Quando cruzamos os dados da histologia tumoral e ocorrência de fístula liquórica clínica no pós-operatório, avaliando através do teste exato de Fisher, obtivemos um valor de p sem significância estatística ($p=0,181$). Portanto não há associação entre o tipo histológico e a ocorrência de fístula liquórica.

No entanto, quando cruzamos os dados de localização na base craniana e ocorrência de fístula clínica no pós-operatório, o teste de qui-quadrado de Pearson obteve um valor de $p = 0,062$, que se aproxima da significância estatística. Os tumores localizados na fossa posterior apresentaram a taxa mais elevada, com 23,9% (11/46) de fístulas liquóricas clínicas pós-operatórias.

Outras complicações investigadas foram a infecção local (ferida operatória) além de meningite/ventriculite e infecção sistêmica. Observamos uma taxa de 5,5% (33/369) para infecção local, 2,0% (12/363) para meningite, 0,8% (5/351) para osteomielite e 0,8% (5/351) para pneumonia.

A análise do cruzamento entre ocorrência de meningite e fístula liquórica no pós-operatório através do teste exato de Fisher resultou em valor de $p < 0,05$, obtendo significância estatística. Portanto, existe associação entre a ocorrência de fístula liquórica e o

desenvolvimento de meningite. Dos 12 casos de meningite registrados nesta série, 7 (58,3%) apresentaram fístula liquórica clínica no pós-operatório.

Para a investigação entre a ocorrência de meningite e o tipo de abordagem cirúrgica realizada, com o teste exato de Fisher obtivemos um valor de p sem significância estatística ($p=0,564$). Portanto não identificamos associação entre o tipo de abordagem cirúrgica e a ocorrência de meningite. O mesmo teste foi utilizado para investigar a associação entre histologia tumoral e meningite. Obtivemos um valor de $p=0,361$, não apresentando significância estatística. Logo concluímos que nesta série, não há associação entre a histologia tumoral e a ocorrência de meningite.

Realizamos análises estatísticas dos cruzamentos de fístula liquórica com tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e outras comorbidades, e não obtivemos associação estatisticamente significativa. Também não obtivemos associação com a análise de meningite e estas mesmas variáveis.

Ao avaliar o cruzamento de tabagismo e infecção local, identificamos associação com significância estatística ($p=0,04$). Dos pacientes que apresentaram infecção local, 50% eram tabagistas e 38,5% ex-tabagistas. A associação entre tabagismo e outros quadros infecciosos, se aproximou da significância estatística, com $p=0,08$. O quadro infeccioso mais prevalente associado ao tabagismo foi osteomielite, em 37,5% dos pacientes com outros quadros infecciosos. No entanto, estes dados têm valor limitado pois estavam disponíveis para análise informações sobre tabagismo em apenas 17,5% dos 601 prontuários.

Em relação ao cruzamento entre tipo de cirurgia e outros quadros infecciosos, o teste exato de Fisher resultou em valor de $p=0,010$, obtendo significância estatística. Portanto podemos afirmar que há associação entre o tipo de abordagem cirúrgica e complicações infecciosas como pneumonia, sepse, sinusite e osteomielite. Nesta série, observamos que todos os casos de pneumonia, sepse, osteomielite e “outro quadro infeccioso” ocorreram nos pacientes submetidos a cirurgias abertas, com a exceção de um caso de pneumonia ocorrido em paciente submetido a cirurgia endoscópica.

Já para a associação entre histologia tumoral e outros quadros infecciosos, obtivemos no teste exato de Fisher o valor de $p=0,014$. Com isso, podemos afirmar com significância estatística, que existe associação entre histologia tumoral e ocorrência destes quadros infecciosos. Nesta série observamos que 80% (4/5) dos quadros de pneumonia e 80% (4/5) dos quadros de osteomielite, ocorreram nos pacientes com tumores malignos.

Na análise do tipo de abordagem cirúrgica e infecção local através do teste de qui-quadrado de Pearson, obtivemos um valor de $p < 0,05$. Portanto concluímos que há associação entre o tipo de acesso cirúrgico e a ocorrência de infecção local. Nesta série observamos 75,8% (25/33) dos casos de infecção local em cirurgias abertas.

O teste exato de Fisher para o cruzamento entre histologia tumoral e infecção local também resultou em um valor de p com significância estatística ($p < 0,05$). Logo existe associação entre a histologia tumoral e ocorrência de infecção local. Nesta série, 67,9% dos casos de infecção local ocorreram em casos com tumores malignos.

Ao analisarmos os dados de infecção local e de tratamento radioterápico prévio, obtivemos um teste de qui-quadrado de correção de continuidade com valor de $p = 0,004$. Portanto há associação entre radioterapia prévia e ocorrência de infecção local no pós-operatório. Nesta série, registramos 19 (61,3%) dos casos de infecção local com tratamento radioterápico prévio.

Realizamos análises estatísticas dos cruzamentos de quadros infecciosos com diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e outras comorbidades, e não obtivemos associação estatisticamente significativa. Também não obtivemos associação com a análise de infecção local e estas mesmas variáveis.

Uma das complicações endocrinológicas investigadas foi o diabetes insipidus, com uma incidência pós-operatória de 9,2% (33/358). Destes 33 casos, foi necessário tratamento com acetato de desmopressina (DDAVP) em 31.

Outras complicações que apresentaram incidência significativa foram pan-hipopituitarismo em 3,7% (22/601), hidrocefalia 1,8% (11/601), mucocele 1,2% (7/601), acidente vascular encefálico isquêmico 1,2% (7/601), epistaxe tardia 0,7% (4/601) e pseudoaneurisma de artéria carótida interna em 0,3% (2/601).

Não foram observadas mortes no intraoperatório nesta série. No período pós-operatório, foram registadas 7 mortes (1,2%). Foram 3 casos com diagnósticos de tumores malignos e 4 de tumores benignos. Todos os casos de tumores benignos com componente na fossa posterior. Como causa de morte, os pacientes 16 e 326, apresentaram hematomas intracranianos, sendo um de fossa posterior que resultou em hidrocefalia. Apesar de ambos terem sido drenados evoluíram com desfecho desfavorável. Os pacientes 14 e 143, apresentaram complicações infecciosas, um com pneumonia e sepse e o outro com pneumonia e meningite. O paciente 67 apresentava-se estável, com paresia dos nervos

oculomotor e troclear no pós-operatório, sem outras complicações, evoluiu com piora do nível de consciência súbita e fístula liquórica volumosa, seguida por parada cardiorrespiratória revertida, mas evoluindo para morte encefálica 15 dias após a cirurgia. O paciente 348, submetido a cirurgia transfacial, evoluiu com acidente vascular isquêmico e óbito após 5 dias da cirurgia. O paciente 74 recebeu alta hospitalar enquanto estava bem, sem complicações pós-operatórias, apresentou quadro inespecífico de mal-estar seguido por parada cardiorrespiratória no trajeto para receber atendimento médico.

Tabela 8 - Mortalidade pós-operatória de 601 pacientes submetidos a cirurgia no AC Camargo entre os anos de 1990 e 2016

ID do Paciente	Idade	Sexo	Histologia tumoral	Acesso cirúrgico	Complicações / Causa da morte	Dias após a cirurgia
14	76	Masc	Estesioneuroblastoma	Craniofacial	Pneumonia e Meningite	66
16	83	Masc	Carcinoma adenóide cístico	Craniofacial	HSDA / fístula liquórica	38
67	48	Masc	Meningioma	Pré-sigmoide	Fístula liquórica	15
74	37	Fem	Meningioma	Retrossigmoide	Outras causas	13
143	69	Fem	Meningioma	Endoscópica com brocagem da maxila, esfenoide e clivus	Pneumonia e sepse	12
326	42	Fem	Schwannoma	Retrossigmoide	Hematoma de fossa posterior e Hidrocefalia	4
348	69	Masc	Carcinoma de células escamosas	Transfacial	AVE isquêmico	5

Fem, feminino; Masc, masculino; HSDA, hematoma subdural agudo; AVE, acidente vascular encefálico.

Fonte – Fernandes, 2021

Para uma análise evolutiva, plotamos os gráficos de 1990 até 2016 com números absolutos de cirurgias e complicações, categorizadas pelo tipo de abordagem. Uma observação que deve ser feita para não afetar a análise é que no ano de 2015 os autores principais, precisaram se ausentar do hospital para especialização fora do país, reduzindo as cirurgias de base de crânio deste ano.

Gráfico 4 – Evolução do tipo de abordagem cirúrgica

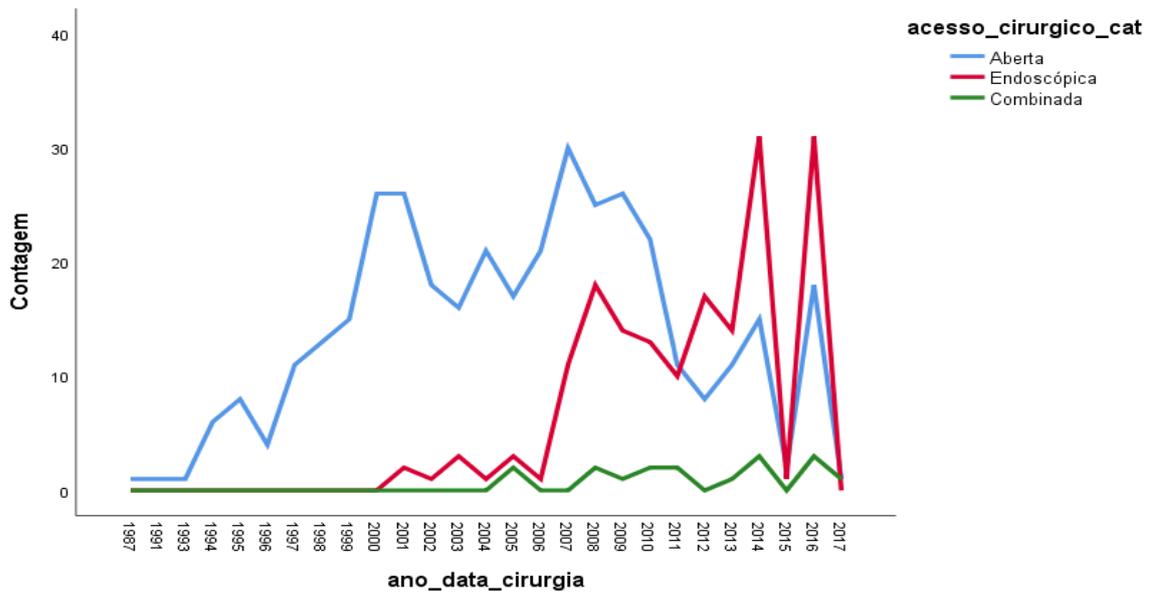


Gráfico 4 - Evolução do tipo de abordagem cirúrgica no tempo. (Fernandes, 2021)

O gráfico evolutivo do tipo de abordagem cirúrgica evidencia um aumento gradual dos acessos endoscópicos e uma redução gradual dos acessos abertos. No entanto, ao analisar o gráfico de ocorrência de fístula liquórica no pós-operatório categorizada por tipo de abordagem cirúrgica, observamos que o número de cirurgias aumenta gradativamente, mas o número de fístulas se mantém estável, sugerindo uma redução progressiva das taxas de fístula liquórica, especialmente nas cirurgias endoscópicas.

Gráfico 5 – Evolução da incidência de fístula liquórica pós-operatória

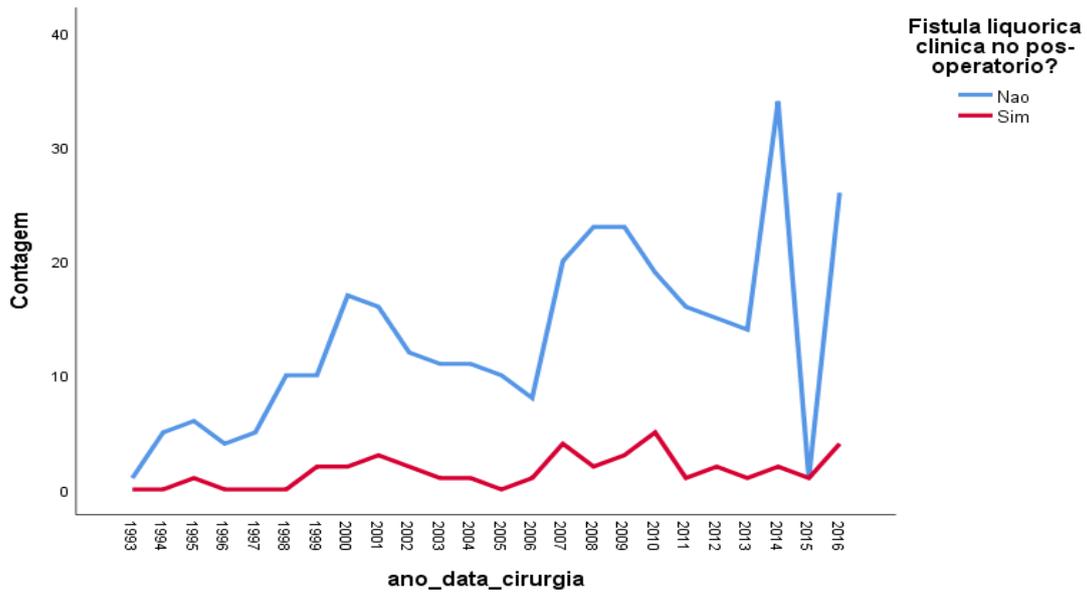


Gráfico 5 – Evolução da incidência absoluta de fístula liquórica pós-operatória. (Fernandes, 2021)

Da mesma forma, observamos no gráfico de déficit de nervo craniano no pós-operatório categorizado por tipo de abordagem cirúrgica, que o número total de cirurgias aumenta gradativamente, mas o número de déficits de nervos cranianos permanece estável, sugerindo uma superioridade das cirurgias endoscópicas, já que estas aumentaram com o passar do tempo.

Gráfico 6 – Evolução da incidência de déficit focal pós-operatória

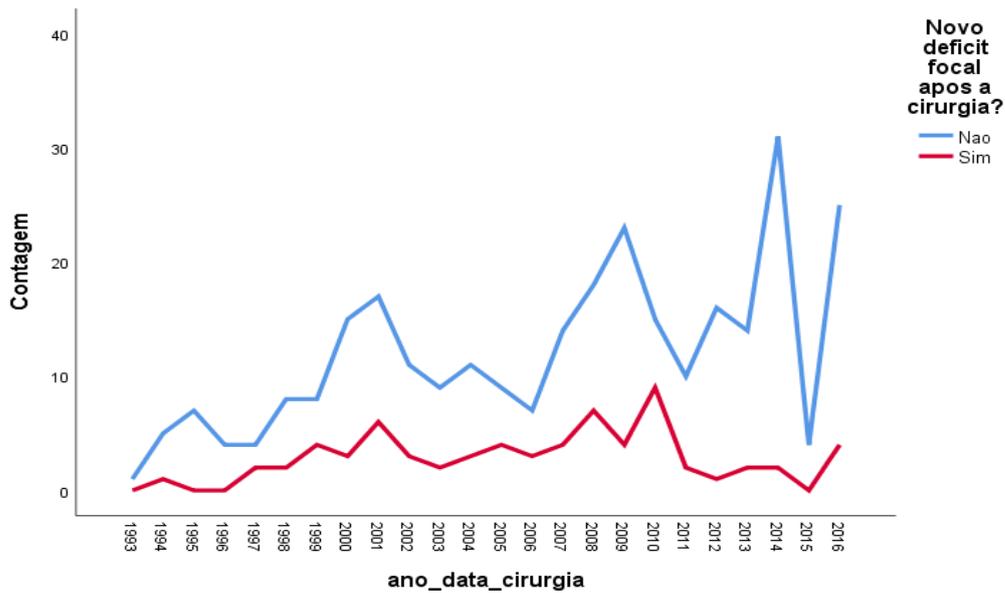


Gráfico 6 – Evolução da incidência absoluta de déficit focal pós-operatória. (Fernandes, 2021)

O gráfico evolutivo da ocorrência de meningite também evidencia uma estabilidade no número absoluto de ocorrências enquanto o número de cirurgias aumenta progressivamente. Como observamos o aumento das cirurgias endoscópicas progressivamente, este gráfico sugere uma redução progressiva da taxa de meningite nestes procedimentos.

Gráfico 7 – Evolução da incidência de meningite pós-operatória

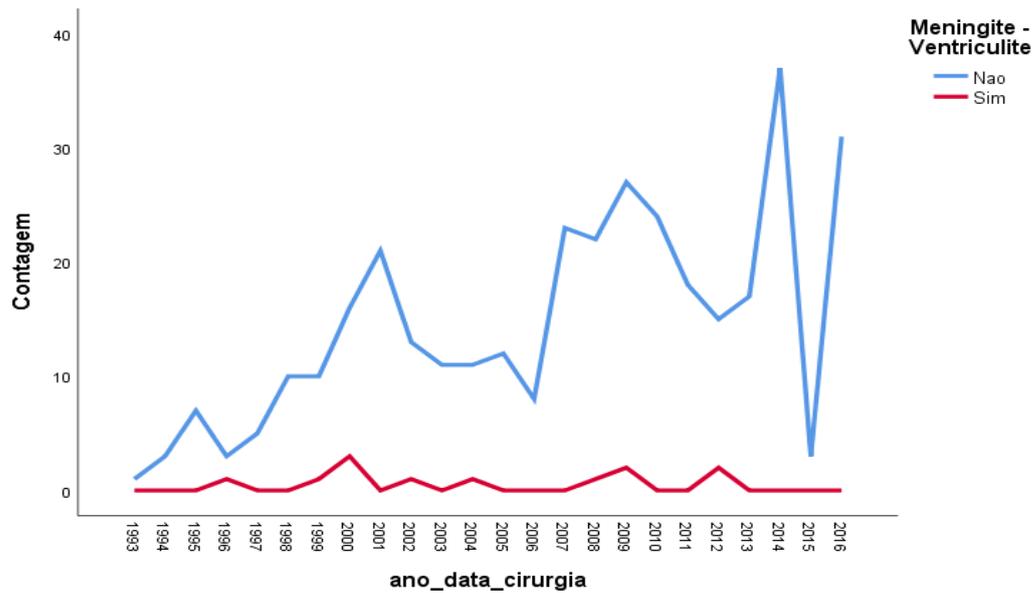


Gráfico 7 – Evolução da incidência absoluta de meningite pós-operatória. (Fernandes, 2021)

Em relação aos outros quadros infecciosos (pneumonia, sepse, sinusite, infecção local e osteomielite) os gráficos evolutivos demonstram que a incidência absoluta dos quadros infecciosos se manteve estável no período avaliado enquanto o volume de cirurgias endoscópicas aumentou progressivamente, sugerindo uma redução relativa na taxa de quadros infecciosos com acessos endoscópicos.

Gráfico 8 – Evolução da incidência de infecção local pós-operatória

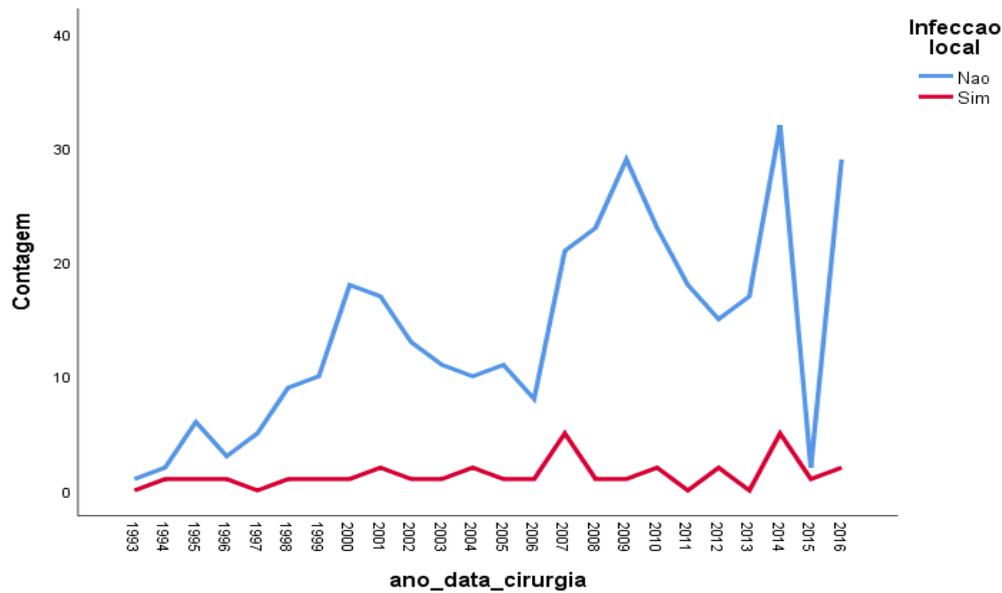


Gráfico 8 – Evolução da incidência absoluta de infecção local pós-operatória. (Fernandes, 2021)

Gráfico 9 – Evolução da incidência de outros quadros infecciosos pós-operatórios

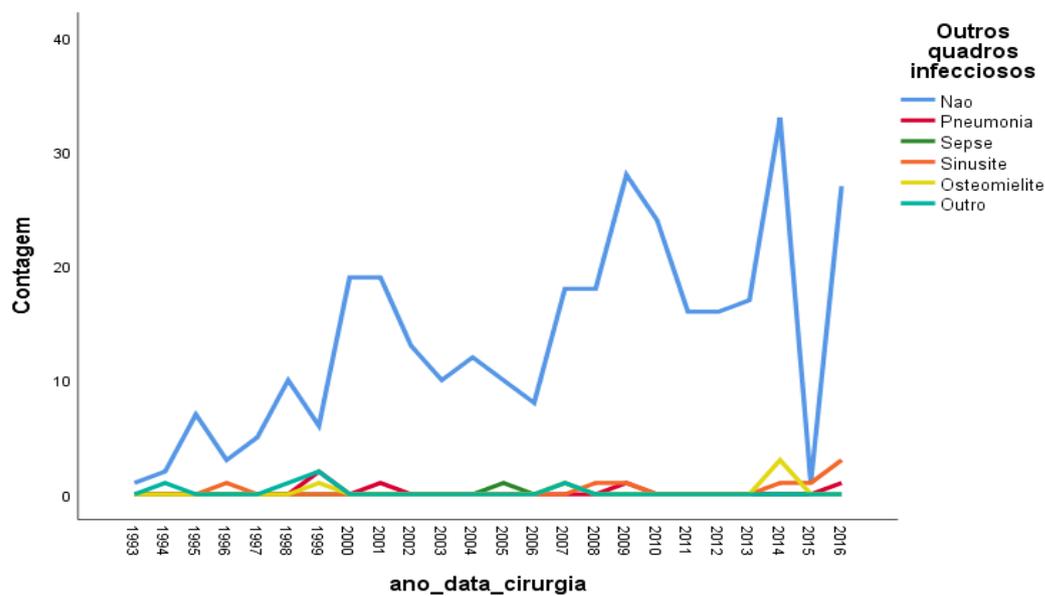


Gráfico 9 – Evolução da incidência absoluta de outros quadros infecciosos pós-operatórios. (Fernandes, 2021)

No pré-operatório observamos que o escore atribuído na escala de desempenho de Karnofsky(KPS) categorizada em A (80-100%), B (50-70%) e C (0-40%), foi de 96,2% para a categoria A, 3,3% para a B e 0,4% para a C. Tivemos um número elevado de dados omissos nesta avaliação (362) por ausência de informações nos prontuários por motivos diversos. Já

no pós-operatório, observamos um percentual de 88,6% (412/465) pacientes na categoria A, 7,7% (36/465) na categoria B e 3,7% (17/465) na categoria C, com 136 casos omissos.

O acompanhamento pós-operatório dos pacientes ocorreu em um intervalo de 10 dias a 283 meses, com média de 78 meses. Com estes dados e os dados de mortalidade, conseguimos calcular a sobrevida global e específica para a histologia tumoral categorizada. A sobrevida global e específica não são objetivos primários deste estudo pois para sua análise adequada seriam necessários dados que não estavam prontamente disponíveis nos prontuários avaliados. Em seguida estão os gráficos de sobrevida global e sobrevida por histologia categorizada em benigna, maligna e outro(inconclusivo).

Gráfico 10 – Sobrevida geral

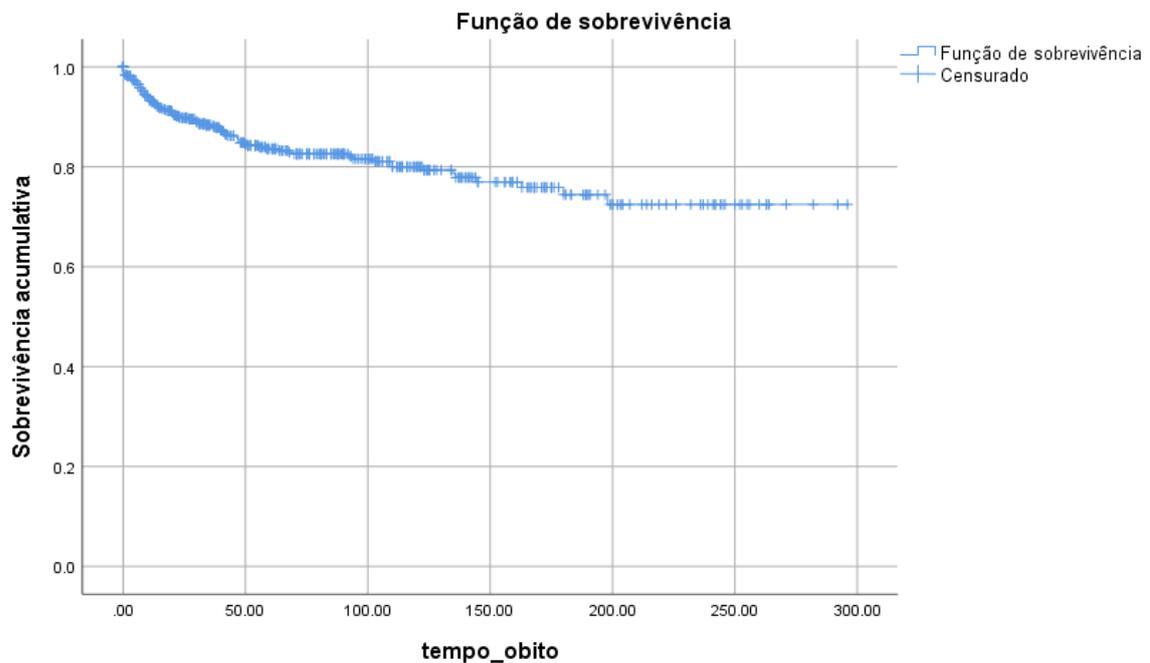


Gráfico 10 - Sobrevida geral em função do tempo em meses. (Fernandes, 2021)

Gráfico 11 – Sobrevida categorizada por histologia

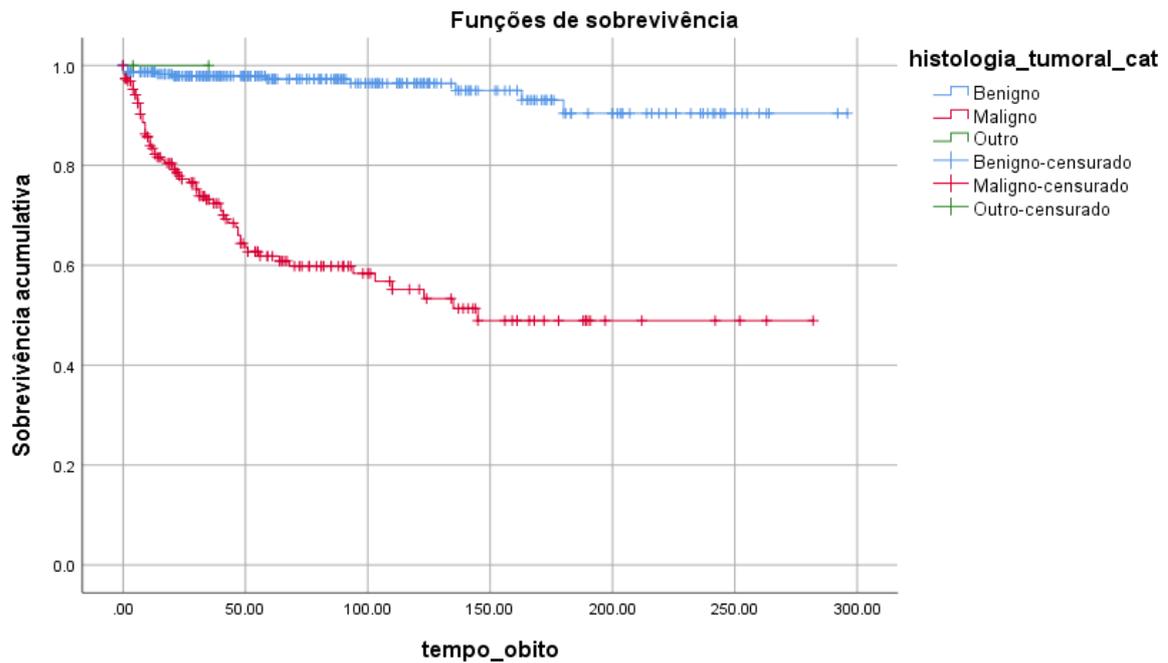


Gráfico 11 - Sobrevida geral estratificada por histologia tumoral em função do tempo em meses. (Fernandes, 2021)

Gráfico 12 – Sobrevida categorizada por histologias benignas

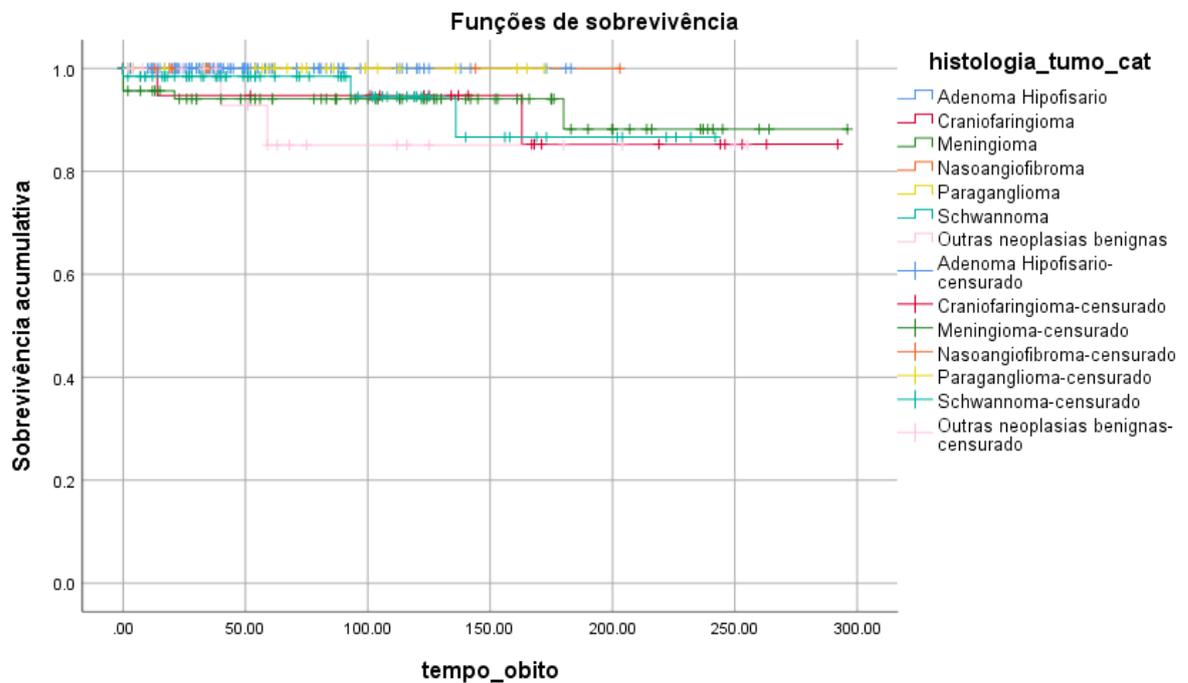


Gráfico 12 - Sobrevida geral estratificada por histologias benignas em função do tempo em meses. (Fernandes, 2021)

Gráfico 13 – Sobrevida categorizada por histologias malignas

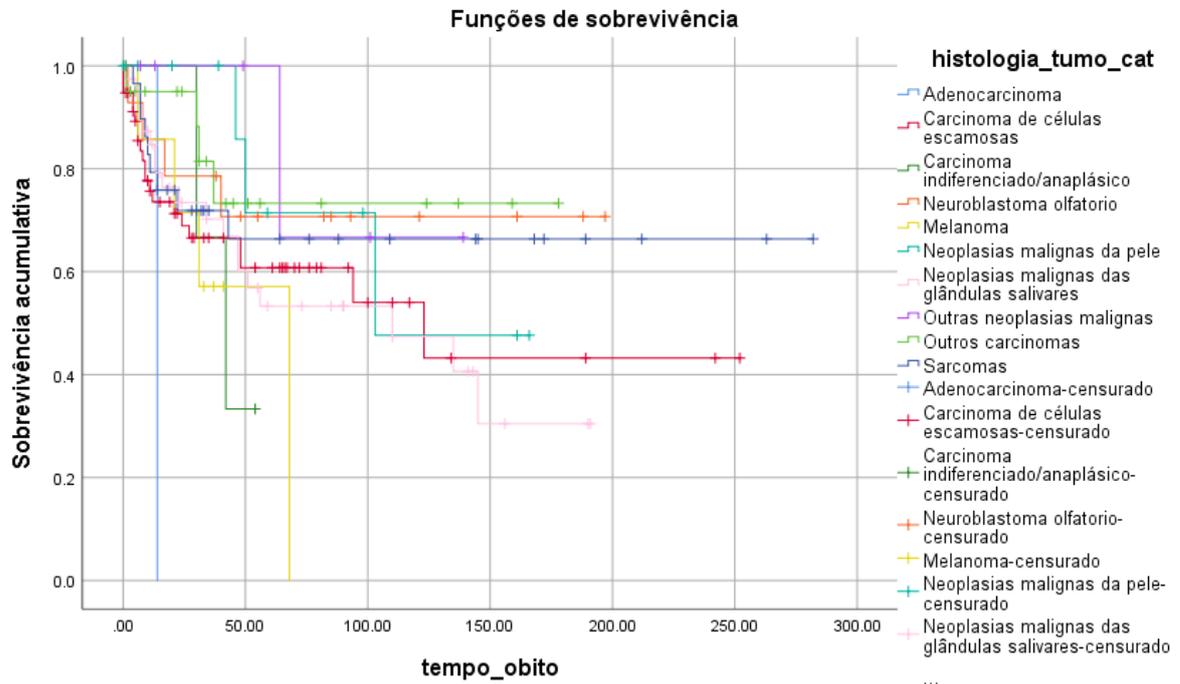


Gráfico 13 - Sobrevida geral estratificada por histologias malignas em função do tempo em meses. (Fernandes, 2021)

Tabela 9 – Fatores prognósticos para sobrevida livre de recorrência das histologias malignas de 601 pacientes submetidos a cirurgia no AC Camargo entre os anos de 1990 e 2016

Variável	Número de pacientes	Sobrevida global em 5 anos	Análise univariada (teste de log-rank)	Análise Multivariada	
				Risco relativo	Intervalo de confiança de 95%
Idade					
≤50	85	91,8%		Referência	
>50	105	92,4%	0,848	2,147	0,20 – 23,49
Sexo					
Feminino	88	93,2%		Referência	
Masculino	100	91,0%	0,388	5,951	0,33-107,16
Comorbidades					
Não	181	91,7%			
Sim	9	100,0%	0,362	Indisponível	Indisponível
Karnofsky pré-operatório					
A – 80 a 100%	33				
B – 50 a 70%	3				

C – 10 a 60%	0		Indisponível	Indisponível	Indisponível
ASA					
I	4	100,0%			
II	18	88,9%			
III	6	83,3%	0,758	Indisponível	Indisponível
Déficit de nervo craniano pré-operatório					
Não	29	82,8%			
Sim	20	90,0%	0,472	Indisponível	Indisponível
Localização na base craniana					
Fossa anterior	57	91,2%		7,774	0,40- 151,28
Fossa média	35	97,1%		Referência	
Fossa posterior	13	84,6%		17,832	1,26- 253,26
Lateral (temporal)	15	73,3%	0,023	Indisponível	Indisponível
Histologia maligna					
Adenocarcinoma	1	0,0%			
Carcinoma de células escamosas	57	89,5%			
Carcinoma indiferenciado/anaplásico	3	100,0%			
Neuroblastoma olfatório	15	100,0%			
Melanoma	7	85,7%			
Neoplasias malignas da pele	12	91,7%			
Neoplasias malignas das glândulas salivares	40	95,0%			
Outras neoplasias malignas	6	83,3%			
Outros carcinomas	20	100,0%			
Sarcomas	29	89,7%	0,003	Indisponível	Indisponível
Acesso cirúrgico					
Aberta	146	91,1%			
Endoscópica	31	93,5%			
Combinada	10	100,0%	0,564	Indisponível	Indisponível
Grau de ressecção					
Total	147	90,5%			
Subtotal	34	97,1%	0,238	Indisponível	Indisponível
Margem cirúrgica					
Negativa	55	96,4%		Referência	
Positiva	21	81,0%	0,012	6,323	1,0-39,3

Radioterapia neoadjuvante					
Não	163	90,8%			
Sim	27	100,0%	0,122	Indisponível	Indisponível
Fístula líquórica no pós-operatório					
Não	75	90,7%			
Sim	15	86,7%	0,652	Indisponível	Indisponível
Meningite – Ventriculite					
Não	90	88,9%			
Sim	5	100,0%	0,633	Indisponível	Indisponível
Infecção local					
Não	81	88,9%			
Sim	18	94,4%	0,423	Indisponível	Indisponível
Infecção sistêmica					
Não	82	89,0%			
Sim	13	92,3%	0,815	Indisponível	Indisponível

Fonte – Fernandes, 2021

A taxa de recorrência após tratamento cirúrgico das neoplasias malignas foi de 7,89% (15/190). Na análise univariada de sobrevida livre de recorrência dos pacientes com neoplasias malignas da base do crânio, observamos significância estatística nas variáveis localização da base craniana, histologia tumoral e margem cirúrgica. Na análise multivariada, somente margem cirúrgica foi preditora de sobrevida livre de recorrência (risco relativo=6,323, intervalo de confiança de 95%: 1,0-39,3).

Tabela 10 – Fatores prognósticos para sobrevida doença-específica das histologias malignas de 601 pacientes submetidos a cirurgia no AC Camargo entre os anos de 1990 e 2016

Variável	Número de pacientes	Sobrevida global em 5 anos	Análise univariada (teste de log-rank)	Análise Multivariada	
				Risco relativo	Intervalo de Confiança de 95%
Idade					
≤50	85	67,1%		Referência	
>50	105	72,4%	0,957	2,514	0,35 – 18,04
Sexo					

Feminino	88	68,2%	0,705	Referência 1,219	0,11 – 13,74			
Masculino	100	71,0%						
Comorbidades								
Não	181	70,2%	0,927	Indisponível	Indisponível			
Sim	9	66,7%						
Karnofsky pré-operatório								
A – 80 a 100%	33	78,8%	0,041	Indisponível	Indisponível			
B – 50 a 70%	3	33,3%						
C – 10 a 60%	0	0%						
ASA								
I	4	75,0%	0,333	Indisponível	Indisponível			
II	18	77,8%						
III	6	33,3%						
Déficit de nervo craniano pré-operatório								
Não	29	79,3%	0,333	Indisponível	Indisponível			
Sim	20	65,0%						
Localização na base craniana								
Fossa anterior	57	68,4%	0,339	Indisponível	Indisponível			
Fossa média	35	74,3%						
Fossa posterior	13	92,3%						
Lateral (temporal)	15	80,0%						
Histologia maligna								
Adenocarcinoma	1	0,0%	0,217	Indisponível	Indisponível			
Carcinoma de células escamosas	57	70,2%						
Carcinoma indiferenciado/anaplásico	3	66,7%						
Neuroblastoma olfatório	15	80,0%						
Melanoma	7	42,9%						
Neoplasias malignas da pele	12	83,3%						
Neoplasias malignas das glândulas salivares	40	57,5%						
Outras neoplasias malignas	6	83,3%						
Outros carcinomas	20	75,9%						
Sarcomas	29	70,0%						
Acesso cirúrgico								
Aberta	146	66,4%						
Endoscópica	31	83,9%						

Combinada	10	70,0%	0,259	Indisponível	Indisponível
Grau de ressecção					
Total	147	71,4%			
Subtotal	34	61,8%	0,337	Indisponível	Indisponível
Margem cirúrgica					
Negativa	55	74,5%		Referência	
Positiva	21	47,6%	0,016	9,930	1,90-52,01
Radioterapia neoadjuvante					
Não	163	73,0%		Referência	
Sim	27	51,9%	0,034	1,564	0,30-8,05
Fístula líquórica no pós-operatório					
Não	75	77,3%			
Sim	15	73,3%	0,725	Indisponível	Indisponível
Meningite – Ventriculite					
Não	90	76,7%			
Sim	5	60,0%	0,019	Indisponível	Indisponível
Infecção local					
Não	81	80,2%			
Sim	18	61,1%	0,208	Indisponível	Indisponível
Infecção sistêmica					
Não	82	79,3%			
Sim	13	61,5%	0,111	0,472	0,04 – 5,54

Fonte – Fernandes, 2021

A análise univariada de sobrevida doença-específica dos pacientes com neoplasias malignas da base do crânio, observamos significância estatística nas variáveis Karnofsky pré-operatório, margem cirúrgica, radioterapia neoadjuvante e meningite/ventriculite. Na análise multivariada, somente margem cirúrgica foi preditora de sobrevida doença-específica (risco relativo=9,93, intervalo de confiança de 95%: 1,9-52,0).

Tabela 11 – Fatores prognósticos para sobrevida global das histologias malignas de 601 pacientes submetidos a cirurgia no AC Camargo entre os anos de 1990 e 2016

Variável	Número de pacientes	Sobrevida global em 5 anos	Análise univariada (teste de log-rank)	Análise multivariada	
				Risco relativo	Intervalo de Confiança de 95%
Idade					
≤50	85	62,4%		Referência	
>50	105	65,7%	0,671	2,202	0,46 - 10,58
Sexo					
Feminino	88	62,5%		Referência	
Masculino	100	65,0%	0,624	1,882	0,33 - 10,85
Comorbidades					
Não	181	64,6%			
Sim	9	55,6%	0,740	Indisponível	Indisponível
Karnofsky pré-operatório					
A – 80 a 100%	33	75,8%			
B – 50 a 70%	3	33,3%			
C – 10 a 60%	0	0%	0,074	Indisponível	Indisponível
ASA					
I	4	75,0%			
II	18	77,8%			
III	6	33,3%	0,333	Indisponível	Indisponível
Déficit de nervo craniano pré-operatório					
Não	29	75,9%			
Sim	20	60,0%	0,308	Indisponível	Indisponível
Localização na base craniana					
Fossa anterior	57	59,6%			
Fossa média	35	74,3%			
Fossa posterior	13	84,6%			
Lateral (temporal)	15	80,0%	0,264	Indisponível	Indisponível
Histologia maligna					
Adenocarcinoma	1	0,0%			
Carcinoma de células escamosas	57	63,2%			
Carcinoma indiferenciado/anaplásico	3	33,3%			
Neuroblastoma olfatório	15	73,3%			

Melanoma	7	42,9%			
Neoplasias malignas da pele	12	75,0%			
Neoplasias malignas das glândulas salivares	40	52,5%			
Outras neoplasias malignas	6	83,3%			
Outros carcinomas	20	80,0%			
Sarcomas	29	69,0%	0,260	Indisponível	Indisponível
Acesso cirúrgico					
Aberta	146	59,6%		Referência	
Endoscópica	31	83,9%		2,131	0,19 - 24,21
Combinada	10	60,0%	0,111	3,781	0,10 -148,36
Grau de ressecção					
Total	147	65,3%			
Subtotal	34	58,8%	0,538	Indisponível	Indisponível
Margem cirúrgica					
Negativa	55	65,5%		Referência	
Positiva	21	42,9%	0,057	6,176	1,7-22,4
Radioterapia neoadjuvante					
Não	163	66,9%			
Sim	27	48,1%	0,076	Indisponível	Indisponível
Fístula liquórica no pós-operatório					
Não	75	72,0%			
Sim	15	66,7%	0,658	Indisponível	Indisponível
Meningite – Ventriculite					
Não	90	72,2%			
Sim	5	40,0%	0,001	Indisponível	Indisponível
Infecção local					
Não	81	74,1%			
Sim	18	55,6%	0,287	Indisponível	Indisponível
Infecção sistêmica					
Não	82	74,4%		Referência	
Sim	13	53,8%	0,096	1,51	0,34 - 6,661

Fonte – Fernandes, 2021

Na análise univariada de sobrevida global dos pacientes com neoplasias malignas da base do crânio, observamos que a variável meningite/ventriculite foi preditora de pior

sobrevida global. Margem cirúrgica, KPS pré-operatório e radioterapia neoadjuvante se aproximaram de significância estatística. Na análise multivariada, somente margem cirúrgica foi preditora de sobrevida global (risco relativo=9,93, intervalo de confiança de 95%: 1,9-52,0).

6. Discussão

6.1 Déficit de nervo craniano pré-operatório

A histologia tumoral apresentou associação com a presença de déficit de nervo craniano no pré-operatório, com significância estatística. As lesões benignas apresentaram maior incidência de déficit de nervo craniano no pré-operatório. Este fato pode ser explicado pela incidência elevada de neoplasias benignas em regiões com maior número de nervos cranianos. O conceito de cavidade central introduzido pelo grupo de Adachi⁵⁶, auxilia em uma possível explicação para este achado. A região da fossa anterior apresenta apenas o nervo olfatório e está fora da região da cavidade central. Pela maior presença de nervos cranianos nas fossas média e posterior, as neoplasias mais prevalentes nestas regiões têm maior chance de causar compressão e invasão destes nervos. As neoplasias benignas da fossa média mais prevalentes nesta série foram os adenomas hipofisários e os craniofaringiomas, além de meningiomas da clinóide anterior e asa do esfenoide, e na fossa posterior foram schwannomas vestibulares e meningiomas. Já na fossa anterior observamos quase metade dos tumores malignos, como o neuroblastoma olfatório, carcinoma adenoide cístico e carcinoma espinocelular. Nesta série observamos uma taxa de 46,5% (59/127) dos tumores malignos e 12,9% (32/248) dos tumores benignos com localização na fossa anterior.

6.2 Tipo de abordagem e déficit de nervo craniano

A análise dos dados do tipo de abordagem apresentou associação com a presença de déficit de nervo craniano novo ou piorado no pós-operatório, com significância estatística. Dos pacientes que apresentaram déficits de nervos cranianos nesta série, observamos que 88,4% (61/69) ocorreram em cirurgias abertas, 10,1% (7/69) em cirurgias endoscópicas e 1,4% (1/69) em cirurgias combinadas. O tratamento endoscópico para os tumores hipofisários, por exemplo, permite acessar a lesão diretamente sem interposição de nervos cranianos no trajeto. No entanto, ao realizar acesso através de craniotomia pterional²² e suas variantes^{24,25}, utilizadas muitas vezes para acessar a região selar e supraselar, se faz necessária a manipulação direta de estruturas como o quiasma óptico, nervos ópticos, nervos

oculomotores e trocleares. Com isso, estes nervos cranianos estão mais susceptíveis a lesão durante o procedimento cirúrgico por manipulação direta.

As indicações cirúrgicas para realizar procedimentos endoscópicos estão em constante evolução, sendo possível atualmente acessar lesões cada vez mais afastadas da linha média da base craniana, tanto na fossa média quanto na fossa posterior¹⁵¹. No entanto, ainda existem limitações aos acessos endoscópicos, sendo necessário a utilização da via aberta nestes casos. Portanto, existe um viés de seleção dos casos de cirurgias abertas, onde estes casos são normalmente mais complexos do que os selecionados para realizar através de acessos endoscópicos. Logo é esperado que os casos mais complexos apresentem maior taxa de complicações, como o déficit de nervo craniano pós-operatório¹¹⁶.

6.3 Acessos endoscópicos e complicações

O estudo de Esposito⁴⁴, relata informações sobre assincronismo ventilatório e vômitos, com associação a falha no tratamento de fístula liquórica. No presente estudo não adquirimos informações sobre estas complicações perioperatórias. O método utilizado no AC Camargo para reconstrução da base craniana consiste basicamente na utilização da técnica descrita por Hadad⁴³ para realização de retalho nasosseptal para todas as abordagens endonasais endoscópicas transesfenoidais, com tampões nasais em todos os procedimentos. Na presença de fístula Graus 2 e 3, é utilizado também enxerto de gordura abdominal. Considerando somente os procedimentos endoscópicos, a taxa de fístula liquórica pós-operatória observada foi de 10,0% (12/120).

Em concordância com o estudo de Conger⁴⁵, no estudo atual, também encontramos associação entre meningite e ocorrência de fístula liquórica pós-operatória, com valor de $p < 0,05$. No entanto, a ocorrência de fístula liquórica pós-operatória não apresentou associação estatisticamente significativa quando analisada em relação ao tipo histológico, tipo de cirurgia, localização na base craniana, obesidade, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica ou outras comorbidades.

Ao compararmos os dados de Kassam¹³⁶, se considerarmos somente as cirurgias endoscópicas na série atual, obtivemos dados semelhantes. A taxa de fístula liquórica pós-operatória foi de 10,0% (12/120), de infecção local 3,0%, meningite de 2,2% e pneumonia

0,8%. As complicações sistêmicas identificadas foram mais prevalentes nos casos com cirurgias abertas e histologia maligna.

6.4 Acessos abertos e complicações

Em comparação ao estudo de Miller¹¹⁶, no presente estudo, não computamos a utilização dos retalhos cutâneos, mas identificamos que infecção de ferida operatória foi mais frequente nos acessos abertos 11,4% (25/220) e para tumores malignos 18,6% (19/102), onde são mais utilizados retalhos cutâneos. Identificamos também a associação entre tumores malignos e ocorrências de complicações sistêmicas. Isto provavelmente ocorreu, pois, as lesões malignas maiores demandam acessos craniofaciais abertos, aumentando o tempo de internação e elevando a incidência de complicações infecciosas locais e sistêmicas.

Em comparação aos dados de Patel¹¹⁵, na presente série, também identificamos associação entre tratamento prévio com radioterapia e ocorrência de infecção local pós-operatória, com significância estatística. Identificamos que 19 (61,3%) dos casos de infecção local foram submetidos a tratamento radioterápico prévio. Margem cirúrgica também obteve significância estatística para sobrevida geral, sobrevida doença-específica e sobrevida livre de recorrência.

Em relação a série de Irish¹⁴⁰, na série atual, observamos taxas semelhantes de fístula liquórica (10,6%) e uma taxa de infecção de ferida operatória (5,5%) mais baixa, mas devemos levar em consideração que a série de Irish foi realizada com acessos abertos. Não computamos os casos que apresentavam extensão para mais de uma fossa craniana para comparação com estes dados. Em nossa análise, a localização de fossa posterior se aproximou de significância estatística com valor de $p = 0,062$ quando analisamos a associação com fístula liquórica. Foram observadas 23,9% (11/46) das fístulas pós-operatórias nos tumores localizados na fossa posterior.

Ao analisar comparativamente o estudo de Janecka¹⁴¹, no presente estudo observamos taxas semelhantes com manutenção ou melhora do KPS de 88,9% dos pacientes e uma mortalidade pós-operatória de 1,16%, com intervalo de 5 a 66 dias da cirurgia.

6.5 Acesso retrossigmoide e complicações

Na presente série, todos os 53 casos de schwannoma vestibular foram acessados por craniotomia retrossigmoide e uso de microscópio. Em relação a série de Shahinian¹⁴², obtivemos dados de déficit de nervo facial maiores, com 18,8% (10/52) dos casos, onde 7 casos foram de déficit parcial e 2 casos foram completos. Também observamos 18,8% (10/52) de recidivas/remanescentes tumorais, onde nenhum necessitou de reoperação, mas 2 casos foram encaminhados para radioterapia. No entanto, não adquirimos dados sobre o tamanho médio tumoral, podendo justificar uma quantidade maior de déficits neurológicos identificados. Não foi registrada nenhuma fístula liquórica.

Na série de Rinaldi¹⁴³, a análise do déficit do nervo facial estratificada pelo tamanho tumoral demonstrou correlação com significância estatística. Na série atual, não obtivemos acesso às imagens pré-operatórias, portanto não foi possível estratificar por tamanho da lesão. Foi observada uma taxa de 18,8% (10/52) de déficit pós-operatório do nervo facial.

6.6 Análises de sobrevida

Em concordância com outros artigos na literatura, observamos que, para as neoplasias malignas da base do crânio, o fator prognóstico mais importante para sobrevida livre de recorrência, doença-específica e global, foi a margem cirúrgica. Isto corrobora com os achados de outros trabalhos sobre neoplasias da base craniana como os de Patel¹¹⁵, Janecka¹⁴¹ e Gil¹⁰⁴.

A análise de sobrevida global também demonstrou variáveis que se aproximaram de significância estatística como KPS pré-operatório, meningite/ventriculite e radioterapia neoadjuvante. O KPS^{146,147} pré-operatório auxilia na seleção dos pacientes para o tratamento cirúrgico. A complicação de meningite/ventriculite pode gerar sequelas neurológicas graves ou até mesmo levar a outras complicações intracranianas, ou raramente até ao órbita¹⁵². A radioterapia neoadjuvante raramente é indicada nas lesões ressecáveis, sendo comumente indicada nas lesões inicialmente consideradas irressecáveis¹⁵³. No entanto alguns pacientes foram encaminhados de regiões com menos recursos e equipes menos experientes para o tratamento de lesões da base do crânio, e receberam tratamento radioterápico para lesões que poderiam ser tratadas cirurgicamente. Portanto radioterapia neoadjuvante é um marcador de doença avançada sendo esperado uma sobrevida pior.

6.7 Limitações deste estudo

Por tratar-se de análise retrospectiva, este estudo apresenta seus vieses típicos que incluem viés de seleção, pois somente os pacientes que foram selecionados para cirurgia estão presentes, e viés de informação, pois os dados presentes nos prontuários não são tão precisos como se estivessem em um estudo prospectivo, além de termos observado a perda significativa de informação na digitalização de prontuários manuscritos.

Como observamos nos estudos citados, os artigos sobre tumores da base craniana apresentam grande heterogeneidade na composição histológica, análise de complicações e resultados. Muitas séries incluem tanto histologias benignas quanto malignas^{116,136,140,141}, enquanto outras incluem somente uma ou outra^{104,115}. Observamos ainda algumas séries que incluem doenças não neoplásicas como lesões primárias, como por exemplo fístulas liquóricas e doenças vasculares¹³⁶. Isto dificulta a comparação de dados entre séries na literatura. No entanto, as classificações criadas para fístula liquórica intraoperatória⁴⁴ e a classificação das diferentes regiões da base do crânio¹³⁶, podem auxiliar na padronização das informações em futuros relatórios sobre o tema.

6.8 Perspectivas

Devaiah¹⁵⁴, em 2017, realizou uma revisão dos estudos clínicos relacionados aos tumores da base do crânio anterior e lateral, realizados nos EUA entre 1995 e 2016. Os tumores incluídos foram tumor hipofisário, schwannoma vestibular e câncer sinonasal / base craniana anterior. Dos 71 ensaios clínicos avaliados, 90% apresentavam intervenção medicamentosa, 9% incluíam radioterapia e 10% tratamento cirúrgico. Dos resultados publicados, 90% foram positivos. Portanto o tratamento padrão de cirurgia com ou sem radioterapia, está com uma representação bem abaixo do que se esperaria, sendo recomendável a inclusão destes braços de análise em estudos futuros. Além disso, é necessário que estudos com resultados negativos ou neutros também sejam publicados visando evitar novos estudos semelhantes desnecessários.

7. Conclusão

Em concordância com a literatura médica, observamos neste estudo, a evolução das abordagens cirúrgicas abertas para abordagens endoscópicas.

Foram registradas taxas de ressecção endoscópicas com margens oncológicas e ocorrência de fístula liquórica comparáveis aos de cirurgias abertas, além de complicações de déficit de nervos cranianos e taxas de infecção progressivamente menores. Registramos uma taxa de 88,9% de manutenção do KPS no pós-operatório.

Nas neoplasias malignas, analisamos as taxas de sobrevida global, sobrevida livre de recorrência e sobrevida doença-específica, obtendo dados semelhantes ao da literatura^{104,115,141}.

Nesta série, para as neoplasias malignas da base do crânio, em análise multivariada, o fator prognóstico mais importante para sobrevida livre de recorrência, doença-específica e global, foi a margem cirúrgica.

Existe uma grande heterogeneidade em relação ao conteúdo dos artigos publicados sobre neoplasias da base do crânio, tanto do ponto de vista das histologias, quanto da análise das complicações e resultados, gerando uma dificuldade de comparação de resultados. No entanto, esforços para classificar complicações e as diferentes regiões da base do crânio, auxiliam na comunicação de resultados.

A publicação de trabalhos que analisam abertamente complicações do tratamento cirúrgico fornece dados para análises mais robustas e assim corroboram com o avanço da medicina baseada em evidências.

8. Referências

1. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro-Oncology*. 2016;18(suppl_5). doi:10.1093/neuonc/now207
2. Sutherland GR, Florell R, Louw D, Choi NW, Sima AA. Epidemiology of primary intracranial neoplasms in Manitoba, Canada. *Can J Neurol Sci*. Published online 1987:586-592.
3. Staneczak W, Jänisch W. Epidemiologic data on meningiomas in East Germany 1961-1986: incidence, localization, age and sex distribution. *Clin Neuropathol*. 1992;11(3):135-141.
4. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: Results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro-Oncology*. 1999;1(1). doi:10.1093/neuonc/1.1.14
5. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: The national survey of intracranial neoplasms. *Neurology*. 1985;35(2). doi:10.1212/WNL.35.2.219
6. Al-Mefty O, Ayoubi S, Kadri PAS. The Petrosal Approach for the Resection of Retrochiasmatic Craniopharyngiomas. *Operative Neurosurgery*. 2008;62(suppl_5). doi:10.1227/01.neu.0000326015.76692.3d
7. Al-Mefty O, Ayoubi S, Smith RR. The Petrosal Approach: Indications, Technique, and Results. In: ; 1991. doi:10.1007/978-3-7091-9183-5_27
8. Gross BA, Tavanaiepour D, Du R, Al-Mefty O, Dunn IF. Evolution of the posterior petrosal approach. *Neurosurgical Focus*. 2012;33(2). doi:10.3171/2012.6.FOCUS12133
9. Delashaw JB, Tedeschi H, Rhoton AL. Modified Supraorbital Craniotomy. *Neurosurgery*. 1992;30(6). doi:10.1227/00006123-199206000-00028
10. Samii M, Tatagiba M, Gerganov V. Basic Principles of Skull Base Surgery. In: Winn R, ed. *Youman's Neurological Surgery*. Elsevier; 2011.
11. Ammirati M, Zarzour H. Overview of Skull Base Tumors. In: Winn R, ed. *Youman's Neurological Surgery*. Elsevier; 2011.
12. Machinis TG, Fountas KN, Dimopoulos V, Robinson JS. History of acoustic neurinoma surgery. *Neurosurgical Focus*. 2005;18(4). doi:10.3171/foc.2005.18.4.10
13. Schmale IL, Vandelaar LJ, Luong AU, Citardi MJ, Yao WC. Image-Guided Surgery and Intraoperative Imaging in Rhinology: Clinical Update and Current State of the Art. *Ear, nose, & throat journal*. 2021;100(10):NP475-NP486. doi:10.1177/0145561320928202
14. N R al-Rodhan, E R Laws Jr. Meningioma: a historical study of the tumor and its surgical management. *Neurosurgery* . 1990;26(5):832-846.
15. Paterniti S. Meningiomas Surgery in Italy in the Nineteenth Century: Historical Review. *Austin Neurosurg Open Access*. 2015;2(2):1030-undefined.
16. Dzhindzhikhadze RS, Dreval' ON, Lazarev VA, Bogdanovich IO. Evolution of surgical approaches to the anterior and middle cranial fossa: from extended craniotomy to the supraorbital keyhole approach. *Voprosy neirokhirurgii imeni NN Burdenko*. 2016;80(3). doi:10.17116/neiro201680399-105
17. Frazier CH. An approach to the hypophysis through the anterior cranial fossa. *Annals of Surgery*. 1913;57(2). doi:10.1097/00000658-191302000-00001
18. McArthur LewisL. An aseptic surgical access to the pituitary body and its neighborhood. *Journal of the American Medical Association*. 1912;LVIII(26). doi:10.1001/jama.1912.04260060362001
19. Dandy WE. Intracranial aneurysm of the internal carotid artery cured by operation. *Annals of Surgery*. 1938;107(5). doi:10.1097/00000658-193805000-00003
20. Smith RR, Klopp CT, Williams JM. Surgical treatment of cancer of the frontal sinus and adjacent areas. *Cancer*. 1954;7(5). doi:10.1002/1097-0142(195409)7:5<991::AID-CNCR2820070523>3.0.CO;2-P

21. Ketcham AS, Wilkins RH, Vanburen JM, Smith RR. A COMBINED INTRACRANIAL FACIAL APPROACH TO THE PARANASAL SINUSES. *American journal of surgery*. 1963;106:698-703. doi:10.1016/0002-9610(63)90387-8
22. Yasargil M, Fox J, Ray M. The operative approach to aneurysms of the anterior communicating artery, in Krayembühl H. . In: *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Springer-Verlag; 1975:113-170.
23. Pellerin P, Lesoin F, Dhellemmes P, Donazzan M, Jomin M. Usefulness of the Orbitofrontomalar Approach Associated with Bone Reconstruction for Frontotemporosphenoid Meningiomas. *Neurosurgery*. 1984;15(5). doi:10.1227/00006123-198411000-00016
24. Hakuba A, Liu S shan, Shuro N. The orbitozygomatic infratemporal approach: A new surgical technique. *Surgical Neurology*. 1986;26(3). doi:10.1016/0090-3019(86)90161-8
25. Al-Mefty O. Supraorbital-Pterional Approach to Skull Base Lesions. *Neurosurgery*. 1987;21(4). doi:10.1227/00006123-198710000-00006
26. Schloffer H. Erfolgreiche Operation eines Hypophysentumors auf nasalem Wege. *Wien Klin Wchnschr*. *Wien Klin Wchnschr*. 1907;20:621-624.
27. Schloffer H. Zur frage der Operationen an der Hypophyse. *Klin Chir* . 1906;50:767-817.
28. Kocher T. Ein Fall von Hypophysis tumor mit operativer Heilung. *Dtsch Z Chir* . 1909;100:13-37.
29. Kanavel AB. The removal of tumors of the pituitary body by an infranasal route. *Journal of the American Medical Association*. 1909;LIII(21):1704. doi:10.1001/jama.1909.92550210001001a
30. Hirsch O. Endonasal method of removal of hypophyseal tumors. With a report of two successful cases. *JAMA* . 1910;55:772-774.
31. Halstead A. Remarks on the operative treatment of tumors of the hypophysis. With the report of two cases operated on by an oro-nasal method. *Surg Gynecol Obstet*. 1910;10:494-502.
32. Cushing H. The Weir Mitchell Lecture. *Journal of the American Medical Association*. 1914;LXIII(18). doi:10.1001/jama.1914.02570180001001
33. Chiari O. Ueber eine Modifikation der Schlofferschen Operation von Tumoren der Hypophyse. . *Wien Klin Wchnschr* . 1912;25:5-6.
34. Santos R de P, Zymberg ST, Abucham Filho JZ, Gregório LC, Weckx LLM. Acesso endoscópico transnasal aos tumores selares. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2007;73(4). doi:10.1590/S0034-72992007000400005
35. Segura EV. *Contribución a La Cirugía de La Hipófisis*. Imprenta Flaiban y Camilloni; 1916.
36. Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws ER, Couldwell WT. The history and evolution of transsphenoidal surgery. *Journal of Neurosurgery*. 2001;95(6). doi:10.3171/jns.2001.95.6.1083
37. Hardy J, Wigser SM. Trans-sphenoidal surgery of pituitary fossa tumors with televised radiofluoroscopic control. *J Neurosurg*. 1965;23:612-619.
38. Guiot G, Thibaut B. L'extirpation des adénomes hypophysaires par voie trans-sphenoidale. *Neurochirurgia* . 1959;1:133-150.
39. Bushe KA, Halves E. Modifizierte Technik bei transnasaler Operation der Hypophysengeschwülste. *Acta Neurochirurgica*. 1978;41(1-3). doi:10.1007/BF01809147
40. Jankowski R, Auque J, Simon C, Marchai JC, Hepner H, Wayoff M. Endoscopic Pituitary Tumor Surgery. *The Laryngoscope*. 1992;102(2). doi:10.1288/00005537-199202000-00016
41. Fraioli B, Esposito V, Santoro A, Iannetti G, Giuffrè R, Cantore G. Transmaxillophenoidal approach to tumors invading the medial compartment of the cavernous sinus. *Journal of Neurosurgery*. 1995;82(1). doi:10.3171/jns.1995.82.1.0063
42. Jho HD, Carrau RL. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: experience with 50 patients. *Journal of Neurosurgery*. 1997;87(1). doi:10.3171/jns.1997.87.1.0044
43. Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, et al. A Novel Reconstructive Technique After Endoscopic Expanded Endonasal Approaches: Vascular Pedicle Nasoseptal Flap. *The Laryngoscope*. 2006;116(10). doi:10.1097/01.mlg.0000234933.37779.e4

44. Esposito F, Dusick JR, Fatemi N, Kelly DF. GRADED REPAIR OF CRANIAL BASE DEFECTS AND CEREBROSPINAL FLUID LEAKS IN TRANSSPHENOIDAL SURGERY. *Operative Neurosurgery*. 2007;60. doi:10.1227/01.NEU.0000255354.64077.66
45. Conger A, Zhao F, Wang X, et al. Evolution of the graded repair of CSF leaks and skull base defects in endonasal endoscopic tumor surgery: trends in repair failure and meningitis rates in 509 patients. *Journal of Neurosurgery*. 2019;130(3). doi:10.3171/2017.11.JNS172141
46. Akard W, Tubbs RS, Seymour ZA, Hitselberger WE, Cohen-Gadol AA. Evolution of techniques for the resection of vestibular schwannomas: from saving life to saving function. *Journal of Neurosurgery*. 2009;110(4). doi:10.3171/2008.3.17473
47. Dandy WE. Results of removal of acoustic tumors by the unilateral approach. *Archives of Surgery*. 1941;42(6). doi:10.1001/archsurg.1941.01210120061006
48. Yaşargil MG, Fox JL. The microsurgical approach to acoustic neurinomas. *Surg Neurol* . 1974;2:393-398.
49. Olivecrona H. Acoustic tumors, in Winther K, Krabbe K (eds): III Congrès Neurologique International, Copenhagen, 21/8–25/8 1939. In: Munksgaard E, ed. *Comptes Rendus Des Séances. Copenhagen* . ; 1939:761-771.
50. Koerbel A, Gharabaghi A, Safavi-Abbasi S, Tatagiba M, Samii M. Evolution of vestibular schwannoma surgery: the long journey to current success. *Neurosurgical Focus*. 2005;18(4). doi:10.3171/foc.2005.18.4.11
51. House WF. Surgical exposure of the internal auditory canal and its contents through the middle, cranial fossa. *The Laryngoscope*. 1961;71(11). doi:10.1288/00005537-196111000-00004
52. Yaşargil MG, Fox JL. The microsurgical approach to acoustic neurinomas. *Surg Neurol*. 1974;2:393-398.
53. Samii M, Matthies C. Management of 1000 Vestibular Schwannomas (Acoustic Neuromas): Hearing Function in 1000 Tumor Resections. *Neurosurgery*. 1997;40(2). doi:10.1097/00006123-199702000-00005
54. Gharabaghi A, Samii A, Koerbel A, Rosahl SK, Tatagiba M, Samii M. Preservation of Function in Vestibular Schwannoma Surgery. *Operative Neurosurgery*. 2007;60(suppl_2). doi:10.1227/01.NEU.0000249245.10182.0D
55. Al-Mefty O, Abdulrauf SI, Haddad GF. Meningiomas. In: Winn R, ed. *Youman's Neurological Surgery*. 6th ed. Elsevier Inc.; 2011.
56. Adachi K, Kawase T, Yoshida K, Yazaki T, Onozuka S. ABC Surgical Risk Scale for skull base meningioma: a new scoring system for predicting the extent of tumor removal and neurological outcome. *Journal of Neurosurgery*. 2009;111(5). doi:10.3171/2007.11.17446
57. Nakao N, Ohkawa T, Miki J, et al. Analysis of factors affecting the long-term functional outcome of patients with skull base meningioma. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2011;18(7). doi:10.1016/j.jocn.2010.10.020
58. Gunel M. 218 Meningioma Driver Mutations Determine Their Anatomical Site of Origin. *Neurosurgery*. 2016;63. doi:10.1227/01.neu.0000489787.29664.ec
59. di Maio S, Ramanathan D, Garcia-Lopez R, et al. Evolution and Future of Skull Base Surgery: The Paradigm of Skull Base Meningiomas. *World Neurosurgery*. 2012;78(3-4). doi:10.1016/j.wneu.2011.09.004
60. Jane Jr JA, Thapar K, Laws Jr. ER. Pituitary Tumors, Functioning and Nonfunctioning. In: Winn R, ed. *Youman's Neurological Surgery*. 6th ed. Elsevier Inc.; 2011.
61. Wang S, Lin S, Wei L, Zhao L, Huang Y. Analysis of operative efficacy for giant pituitary adenoma. *BMC surgery*. 2014;14. doi:10.1186/1471-2482-14-59
62. Tajudeen BA, Mundi J, Suh JD, Bergsneider M, Wang MB. Endoscopic endonasal surgery for recurrent pituitary tumors: technical challenges to the surgical approach. *Journal of neurological surgery Part B, Skull base*. 2015;76(1). doi:10.1055/s-0034-1383856

63. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(1). doi:10.1210/jc.2005-1208
64. Khrais T, Romano G, Sanna M. Nerve origin of vestibular schwannoma: a prospective study. *The Journal of laryngology and otology*. 2008;122(2). doi:10.1017/S0022215107001028
65. Jacob A, Robinson LL, Bortman JS, Yu L, Dodson EE, Welling DB. Nerve of origin, tumor size, hearing preservation, and facial nerve outcomes in 359 vestibular schwannoma resections at a tertiary care academic center. *The Laryngoscope*. 2007;117(12). doi:10.1097/MLG.0b013e3181453a07
66. Grey PL, Baguley DM, Moffat DA, Hardy DG, Beynon GJ. Audiovestibular results after surgery for cerebellopontine angle meningiomas. *The American journal of otology*. 1996;17(4).
67. Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. *Journal of neurosurgery*. 1998;88(3). doi:10.3171/jns.1998.88.3.0506
68. Bush DA, McAllister CJ, Loreda LN, Johnson WD, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. *Neurosurgery*. 2002;50(2). doi:10.1097/00006123-200202000-00007
69. Lawson W. The neuroendocrine nature of the glomus cells: an experimental, ultrastructural, and histochemical tissue culture study. *The Laryngoscope*. 1980;90(1). doi:10.1288/00005537-198001000-00014
70. Parkinson D. Intracranial Pheochromocytomas (Active Glomus Jugulare). *Journal of Neurosurgery*. 1969;31(1). doi:10.3171/jns.1969.31.1.0094
71. Gerosa M, Rizzo P. Glomus Tumors. In: Winn R, ed. *Youmans Neurological Surgery*. 6th ed. Saunders, Elsevier Inc; 2011.
72. Bordi LT, Cheesman AD, Symon L. The surgical management of glomus jugulare tumours--description of a single-staged posterolateral combined otoneurosurgical approach. *British journal of neurosurgery*. 1989;3(1). doi:10.3109/02688698909001022
73. Persky MS, Setton A, Niimi Y, Hartman J, Frank D, Berenstein A. Combined endovascular and surgical treatment of head and neck paragangliomas--a team approach. *Head & neck*. 2002;24(5). doi:10.1002/hed.10068
74. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison EG. Carotid body tumor (chemodectoma). *The American Journal of Surgery*. 1971;122(6). doi:10.1016/0002-9610(71)90436-3
75. Jackson CG, Glasscock ME, Nissen AJ, Schwaber MK. Glomus tumor surgery: the approach, results, and problems. *Otolaryngologic clinics of North America*. 1982;15(4).
76. Fisch U. Infratemporal fossa approach to tumours of the temporal bone and base of the skull. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1978;92(11). doi:10.1017/S0022215100086382
77. Spector GJ, Druck NS, Gado M. Neurologic manifestations of glomus tumors in the head and neck. *Archives of neurology*. 1976;33(4). doi:10.1001/archneur.1976.00500040054008
78. Al-Mefty O, Teixeira A. Complex tumors of the glomus jugulare: criteria, treatment, and outcome. *Journal of neurosurgery*. 2002;97(6). doi:10.3171/jns.2002.97.6.1356
79. O'Connell JX, Renard LG, Liebsch NJ, Efid JT, Munzenrider JE, Rosenberg AE. Base of skull chordoma. A correlative study of histologic and clinical features of 62 cases. *Cancer*. 1994;74(8). doi:10.1002/1097-0142(19941015)74:8<2261::aid-cnrcr2820740809>3.0.co;2-0
80. Choy W, Terterov S, Ung N, et al. Adjuvant Stereotactic Radiosurgery and Radiation Therapy for the Treatment of Intracranial Chordomas. *Journal of neurological surgery Part B, Skull base*. 2016;77(1). doi:10.1055/s-0035-1554907
81. Zhao L jun, Gao L, Xu G zhen, Li S yan, Xiao G li. [Prognostic factors and outcome of esthesioneuroblastoma]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. 2005;27(9).
82. Muir CS, Nectoux J. Descriptive epidemiology of malignant neoplasms of nose, nasal cavities, middle ear and accessory sinuses. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1980;5(3). doi:10.1111/j.1365-2273.1980.tb01647.x

83. Pesch B, Pierl CB, Gebel M, et al. Occupational risks for adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in the German wood industry. *Occupational and environmental medicine*. 2008;65(3). doi:10.1136/oem.2007.033886
84. Bimbi G, Saraceno MS, Riccio S, Gatta G, Licitra L, Cantù G. Adenocarcinoma of ethmoid sinus: an occupational disease. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Società italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2004;24(4).
85. Acheson ED, Cowdell RH, Hadfield E, Macbeth RG. Nasal cancer in woodworkers in the furniture industry. *British medical journal*. 1968;2(5605). doi:10.1136/bmj.2.5605.587
86. Demers PA, Kogevinas M, Boffetta P, et al. Wood dust and sino-nasal cancer: pooled reanalysis of twelve case-control studies. *American journal of industrial medicine*. 1995;28(2). doi:10.1002/ajim.4700280202
87. Gordon I, Boffetta P, Demers PA. A case study comparing a meta-analysis and a pooled analysis of studies of sinonasal cancer among wood workers. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 1998;9(5).
88. Holmila R, Cyr D, Luce D, et al. COX-2 and p53 in human sinonasal cancer: COX-2 expression is associated with adenocarcinoma histology and wood-dust exposure. *International journal of cancer*. 2008;122(9). doi:10.1002/ijc.23360
89. Roush GC. Epidemiology of cancer of the nose and paranasal sinuses: current concepts. *Head & neck surgery*. 1979;2(1):3-11. doi:10.1002/hed.2890020103
90. Luce D, Gérin M, Morcet JF, Leclerc A. Sinonasal cancer and occupational exposure to textile dust. *American journal of industrial medicine*. 1997;32(3). doi:10.1002/(sici)1097-0274(199709)32:3<205::aid-ajim4>3.0.co;2-w
91. Bonnetterre V, Deschamps E, Persoons R, et al. Sino-nasal cancer and exposure to leather dust. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2007;57(6). doi:10.1093/occmed/kqm050
92. Battista G, Comba P, Orsi D, Norpoth K, Maier A. Nasal cancer in leather workers: an occupational disease. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 1995;121(1). doi:10.1007/BF01202722
93. Harrison DF. The management of malignant tumors of the nasal sinuses. *Otolaryngologic clinics of North America*. 1971;4(1).
94. Fukuda K, Kojiro M, Hirano M, Hyams VJ, Heffner D. Predominance of squamous cell carcinoma and rarity of adenocarcinoma of maxillary sinus among Japanese. *The Kurume medical journal*. 1989;36(1). doi:10.2739/ikumemedj.36.1
95. Fukuda K, Shibata A, Harada K. Squamous cell cancer of the maxillary sinus in Hokkaido, Japan: a case-control study. *British journal of industrial medicine*. 1987;44(4). doi:10.1136/oem.44.4.263
96. Cantù G, Solero CL, Mariani L, et al. Anterior craniofacial resection for malignant ethmoid tumors--a series of 91 patients. *Head & neck*. 1999;21(3). doi:10.1002/(sici)1097-0347(199905)21:3<185::aid-hed1>3.0.co;2-8
97. Ketcham AS, van Buren JM. Tumors of the paranasal sinuses: a therapeutic challenge. *American journal of surgery*. 1985;150(4). doi:10.1016/0002-9610(85)90145-x
98. Terz JJ, Young HF, Lawrence W. Combined craniofacial resection for locally advanced carcinoma of the head and neck II. Carcinoma of the paranasal sinuses. *American journal of surgery*. 1980;140(5). doi:10.1016/0002-9610(80)90043-4
99. Richtsmeier WJ, Briggs RJ, Koch WM, et al. Complications and early outcome of anterior craniofacial resection. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1992;118(9). doi:10.1001/archotol.1992.01880090029010
100. Díaz EM, Johnigan RH, Pero C, et al. Olfactory neuroblastoma: the 22-year experience at one comprehensive cancer center. *Head & neck*. 2005;27(2). doi:10.1002/hed.20127
101. Tajudeen BA, Arshi A, Suh JD, et al. Esthesioneuroblastoma: an update on the UCLA experience, 2002-2013. *Journal of neurological surgery Part B, Skull base*. 2015;76(1). doi:10.1055/s-0034-1390011

102. Bell D, Saade R, Roberts D, et al. Prognostic Utility of Hyams Histological Grading and Kadish-Morita Staging Systems for Esthesioneuroblastoma Outcomes. *Head and Neck Pathology*. 2015;9(1). doi:10.1007/s12105-014-0547-3
103. Weber RS, Benjamin RS, Peters LJ, Ro JY, Achon O, Goepfert H. Soft tissue sarcomas of the head and neck in adolescents and adults. *American journal of surgery*. 1986;152(4). doi:10.1016/0002-9610(86)90309-0
104. Gil Z, Patel SG, Singh B, et al. Analysis of prognostic factors in 146 patients with anterior skull base sarcoma: an international collaborative study. *Cancer*. 2007;110(5). doi:10.1002/cncr.22882
105. Homer J, Lesser T, Moffat D, Slevin N, Price R, Blackburn T. Management of lateral skull base cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2016;130(S2). doi:10.1017/S0022215116000542
106. Testa JR, Fukuda Y, Kowalski LP. Prognostic factors in carcinoma of the external auditory canal. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1997;123(7). doi:10.1001/archotol.1997.01900070064010
107. Moody SA, Hirsch BE, Myers EN. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: an evaluation of a staging system. *The American journal of otology*. 2000;21(4).
108. Masterson L, Rouhani M, Donnelly NP, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Temporal Bone. *Otology & Neurotology*. 2014;35(3). doi:10.1097/MAO.0000000000000265
109. Bacciu A, Clemente IA, Piccirillo E, Ferrari S, Sanna M. Guidelines for Treating Temporal Bone Carcinoma Based on Long-Term Outcomes. *Otology & Neurotology*. 2013;34(5). doi:10.1097/MAO.0b013e318281e0a9
110. Mazzoni A, Danesi G, Zanoletti E. Primary squamous cell carcinoma of the external auditory canal: surgical treatment and long-term outcomes. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2014;34(2).
111. Gollin SM, Janecka IP. Cytogenetics of cranial base tumors. *Journal of neuro-oncology*. 1994;20(3). doi:10.1007/BF01053042
112. Yamakami I, Uchino Y, Kobayashi E, Yamaura A, Oka N. Removal of large acoustic neurinomas (vestibular schwannomas) by the retrosigmoid approach with no mortality and minimal morbidity. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(3). doi:10.1136/jnnp.2003.010827
113. Samii M, Gerganov VM, Samii A. Functional outcome after complete surgical removal of giant vestibular schwannomas. *Journal of neurosurgery*. 2010;112(4). doi:10.3171/2009.7.JNS0989
114. DiLuna M, Bulsara K. Surgery for Petroclival Meningiomas: A Comprehensive Review of Outcomes in the Skull Base Surgery Era. *Skull Base*. 2010;20(05). doi:10.1055/s-0030-1253581
115. Patel SG, Singh B, Polluri A, et al. Craniofacial surgery for malignant skull base tumors. *Cancer*. 2003;98(6). doi:10.1002/cncr.11630
116. Miller J, Taylor R, Ambrose E, Laux J, Ebert C, Zanation A. Complications of Open Approaches to the Skull Base in the Endoscopic Era. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*. 2016;78(01). doi:10.1055/s-0036-1583948
117. Starnoni D, Giammattei L, Cossu G, et al. Surgical management for large vestibular schwannomas: a systematic review, meta-analysis, and consensus statement on behalf of the EANS skull base section. *Acta Neurochirurgica*. 2020;162(11). doi:10.1007/s00701-020-04491-7
118. Giammattei L, di Russo P, Starnoni D, et al. Petroclival meningiomas: update of current treatment and consensus by the EANS skull base section. *Acta neurochirurgica*. 2021;163(6). doi:10.1007/s00701-021-04798-z
119. Bulters DO, Shenouda E, Evans BT, Mathad N, Lang DA. Visual recovery following optic nerve decompression for chronic compressive neuropathy. *Acta neurochirurgica*. 2009;151(4):325-334. doi:10.1007/s00701-009-0192-x
120. Mortini P, Barzaghi LR, Serra C, Orlandi V, Bianchi S, Losa M. Visual outcome after fronto-temporo-orbito-zygomatic approach combined with early extradural and intradural optic

- nerve decompression in tuberculum and diaphragma sellae meningiomas. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2012;114(6):597-606. doi:10.1016/j.clineuro.2011.12.021
121. Yu P, Xu T, Wu X, Liu Z, Wang Y, Wang Y. The expanded endoscopic endonasal approach for treatment of tuberculum sellae meningiomas in a series of 40 consecutive cases. *Scientific reports*. 2021;11(1):4993. doi:10.1038/s41598-021-83905-7
 122. Fahlbusch R, Schott W. Pterional surgery of meningiomas of the tuberculum sellae and planum sphenoidale: surgical results with special consideration of ophthalmological and endocrinological outcomes. *Journal of neurosurgery*. 2002;96(2):235-243. doi:10.3171/jns.2002.96.2.0235
 123. de Divitiis E, Esposito F, Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis O. Tuberculum sellae meningiomas: high route or low route? A series of 51 consecutive cases. *Neurosurgery*. 2008;62(3):556-563; discussion 556-63. doi:10.1227/01.neu.0000317303.93460.24
 124. Kong DS, Hong CK, Hong SD, et al. Selection of endoscopic or transcranial surgery for tuberculum sellae meningiomas according to specific anatomical features: a retrospective multicenter analysis (KOSEN-002). *Journal of neurosurgery*. 2018;130(3):838-847. doi:10.3171/2017.11.JNS171337
 125. Goel A, Muzumdar D, Desai KI. Tuberculum sellae meningioma: a report on management on the basis of a surgical experience with 70 patients. *Neurosurgery*. 2002;51(6):1358-1363; discussion 1363-4.
 126. Pelsma ICM, Verstegen MJT, de Vries F, et al. Quality of care evaluation in non-functioning pituitary adenoma with chiasm compression: visual outcomes and timing of intervention clinical recommendations based on a systematic literature review and cohort study. *Pituitary*. 2020;23(4):417-429. doi:10.1007/s11102-020-01044-0
 127. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the facial nerve--preservation and restitution of function. *Neurosurgery*. 1997;40(4):684-694; discussion 694-5. doi:10.1097/00006123-199704000-00006
 128. Sameshima T, Morita A, Tanikawa R, et al. Evaluation of variation in the course of the facial nerve, nerve adhesion to tumors, and postoperative facial palsy in acoustic neuroma. *Journal of neurological surgery Part B, Skull base*. 2013;74(1):39-43. doi:10.1055/s-0032-1329625
 129. Roberti F, Sekhar LN, Kalavakonda C, Wright DC. Posterior fossa meningiomas: surgical experience in 161 cases. *Surgical neurology*. 2001;56(1):8-20; discussion 20-1. doi:10.1016/s0090-3019(01)00479-7
 130. Savardekar AR, Terrell D, Lele SJ, et al. Primary treatment of small-to-medium (<3cm) sporadic vestibular schwannomas: A systematic review and meta-analysis on hearing preservation and tumor control rates for microsurgery versus radiosurgery. *World neurosurgery*. Published online November 24, 2021. doi:10.1016/j.wneu.2021.11.083
 131. Wu X, Song G, Wang X, et al. Comparison of surgical outcomes in cystic and solid vestibular schwannomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical review*. 2021;44(4):1889-1902. doi:10.1007/s10143-020-01400-5
 132. Jansen TTG, Timmers HJLM, Marres HAM, Kaanders JHAM, Kunst HPM. Results of a systematic literature review of treatment modalities for jugulotympanic paraganglioma, stratified per Fisch class. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2018;43(2):652-661. doi:10.1111/coa.13046
 133. Shahangian A, Soler ZM, Baker A, et al. Successful repair of intraoperative cerebrospinal fluid leaks improves outcomes in endoscopic skull base surgery. *International forum of allergy & rhinology*. 2017;7(1). doi:10.1002/alr.21845
 134. Khan DZ, Ali AMS, Koh CH, et al. Skull base repair following endonasal pituitary and skull base tumour resection: a systematic review. *Pituitary*. 2021;24(5):698-713. doi:10.1007/s11102-021-01145-4
 135. Coucke B, van Gerven L, de Vleeschouwer S, van Calenbergh F, van Loon J, Theys T. The incidence of postoperative cerebrospinal fluid leakage after elective cranial surgery: a

- systematic review. *Neurosurgical review*. Published online September 9, 2021. doi:10.1007/s10143-021-01641-y
136. Kassam AB, Prevedello DM, Carrau RL, et al. Endoscopic endonasal skull base surgery: analysis of complications in the authors' initial 800 patients. *Journal of Neurosurgery*. 2011;114(6). doi:10.3171/2010.10.JNS09406
 137. Dolci RLL, Miyake MM, Tateno DA, et al. Postoperative otorhinolaryngologic complications in transnasal endoscopic surgery to access the skull base. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2017;83(3):349-355. doi:10.1016/j.bjorl.2016.04.020
 138. Borg A, Kirkman MA, Choi D. Endoscopic Endonasal Anterior Skull Base Surgery: A Systematic Review of Complications During the Past 65 Years. *World neurosurgery*. 2016;95:383-391. doi:10.1016/j.wneu.2015.12.105
 139. Lara JRL, Vartanian JG, Maciani PC, et al. Complicações e fatores prognósticos em 175 ressecções craniofaciais de tumores malignos da base anterior do crânio. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2007;36(3):140-145.
 140. Irish JC, Gullane PJ, Gentili F, et al. Tumors of the skull base: Outcome and survival analysis of 77 cases. *Head & Neck*. 1994;16(1). doi:10.1002/hed.2880160103
 141. Janecka IP, Sen C, Sekhar LN, et al. Cranial base surgery. Results in 183 patients. *Journal of Neuro-Oncology*. 1994;20(3). doi:10.1007/BF01053044
 142. Shahinian H, Ra Y. 527 Fully Endoscopic Resections of Vestibular Schwannomas. *min - Minimally Invasive Neurosurgery*. 2011;54(02). doi:10.1055/s-0031-1275335
 143. Rinaldi V, Casale M, Bressi F, et al. Facial Nerve Outcome after Vestibular Schwannoma Surgery: Our Experience. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*. 2012;73(01). doi:10.1055/s-0032-1304559
 144. Al-Mefty O, Fox JL, Smith RR. Petrosal approach for petroclival meningiomas. *Neurosurgery*. 1988;22(3):510-517. doi:10.1227/00006123-198803000-00010
 145. di Carlo DT, Capo G, Fava A, et al. Petroclival meningiomas: the risk of post-operative cranial nerve deficits among different surgical approaches-a systematic review and meta-analysis. *Acta neurochirurgica*. 2020;162(9):2135-2143. doi:10.1007/s00701-020-04395-6
 146. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2013;13(1). doi:10.1186/1472-6947-13-72
 147. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod C, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia University Press; 1949:191-205.
 148. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology*. 1941;2(3). doi:10.1097/00000542-194105000-00004
 149. Dripps RD. The Role of Anesthesia in Surgical Mortality. *JAMA*. 1961;178(3). doi:10.1001/jama.1961.03040420001001
 150. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1985;93(2). doi:10.1177/019459988509300202
 151. Martinez-Perez R, Requena LC, Carrau RL, Prevedello DM. Modern endoscopic skull base neurosurgery. *Journal of neuro-oncology*. 2021;151(3). doi:10.1007/s11060-020-03610-9
 152. O'Malley MR, Haynes DS. Assessment and management of meningitis following cerebellopontine angle surgery. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2008;16(5). doi:10.1097/MOO.0b013e328309505c
 153. Leonard CG, Padhye V, Witterick IJ. Management of squamous cell carcinomas of the skull-base. *Journal of neuro-oncology*. 2020;150(3). doi:10.1007/s11060-020-03545-1
 154. Devaiah A, Murchison C. A Review of Skull Base Tumor Clinical Trials: Past Trends and Future Opportunities. *Journal of neurological surgery Part B, Skull base*. 2017;78(2). doi:10.1055/s-0036-1586759