

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas

**Anatomia microcirúrgica de áreas cerebrais da linguagem revisitadas através do  
mapeamento cerebral em pacientes com gliomas**

**Clarissa Nunes Vanacôr**

Porto Alegre, 2017

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas

**Anatomia microcirúrgica de áreas cerebrais da linguagem revisitadas através do  
mapeamento cerebral em pacientes com gliomas**

**Clarissa Nunes Vanacôr**

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Rassier Isolan

Dissertação apresentada como requisito parcial para  
obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-  
Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas,  
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul.

Porto Alegre, 2017

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

Vanacôr, Clarissa Nunes

Anatomia microcirúrgica de áreas cerebrais da linguagem revisitadas através do mapeamento cerebral em pacientes com gliomas / Clarissa Nunes Vanacôr. -- 2017.

134 f.

Orientador: Gustavo Rassier Isolan.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. linguagem. 2. neuroanatomia. 3. glioma. 4. plasticidade cerebral. I. Isolan, Gustavo Rassier, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## DEDICATORIA

Dedico essa dissertação de mestrado à minha querida família:

Ao meu esposo Hagen que me dá suporte, carinho e amor cada dia. Obrigada por estar ao meu lado e fazer da minha vida uma aventura muito mais incrível do que eu poderia sonhar. E também ao pequeno Hund por nos mostrar o que é amor incondicional.

Aos meus pais, Lídice e Claudio, por terem me ensinado o que é amor, coragem, respeito e honestidade. Valores que carrego como meus bens mais preciosos. Ao Cacá, amigo mais querido e parte da nossa família, que infelizmente nos deixou cedo demais.

Aos meus irmãos, Romualdo, Roberto e Claudia, que, mesmo depois de adulta, seguram a minha mão e me levam pelo melhor caminho.

Obrigada por sempre cuidarem de mim.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal do Rio Grande do Sul que presta ensino público e de qualidade e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre que me abriu suas portas e me deu a oportunidade de crescimento profissional, acadêmico e científico.

Manifesto também meu agradecimento ao meu orientador, Prof. Dr. Gustavo Rassier Isolan, por aceitar me orientar e me dar o suporte necessário para o desenvolvimento deste trabalho.

Gostaria também de manifestar minha gratidão aos meus preceptores de residência e amigos neurocirurgiões Gláucia Confortim e André Luis Marc por terem sido exemplo e me inspirado para seguir a profissão que tanto admiro.

Também quero agradecer aos pacientes que são o motivo maior do nosso trabalho, nos dão a oportunidade de aprender e nos fazem pessoas melhores.

Agradeço ao meu grande amigo Jeferson Luis Staudt pela sua ajuda inestimável na edição das fotos e do texto. Ao meu marido Hagen Veit Kramer que me auxiliou incansavelmente com as traduções. À minha querida amiga Raquel Breunig que não se cansou de fazer leituras críticas de tudo que escrevi e ao meu irmão Roberto Nunes Vanacôr que também me ajudou na confecção de tabelas e gráficos.

Assim como a todos que sempre me deram apoio. Esse trabalho tem certamente um pouco de cada um de vocês. Muito obrigada a todos.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
LISTA DE FIGURAS .....	3
LISTA DE TABELAS.....	4
RESUMO.....	5
ABSTRACT .....	6
INTRODUÇÃO.....	7
REVISÃO DA LITERATURA .....	10
1. Epidemiologia.....	10
2. Classificação Histológica e Gradação .....	15
3. Apresentação Clínica e História Natural da Doença .....	18
3.1. Tumores Astrocíticos .....	18
3.2. Oligodendrogliomas .....	20
3.3. Ependimomas.....	20
4. Diagnóstico por imagem.....	21
5. Tratamento.....	22
6. Prognóstico e Sobrevida .....	28
7. Anatomia Funcional da Linguagem .....	29
OBJETIVOS.....	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	33

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

CCNU- nitrosourea compounds (Lomustine)

GBM – Glioblastoma Multiforme.

GFAP – Glial Fibrillary Acidic Protein.

GWAS – Genoma wide association study.

FLAIR – Fluid attenuation inversion recovery.

IDH- Isocitrato desidrogenase.

OMS – Organização Mundial de Saúde.

PVC- Procarbazina, CCNU(Lomustine) e Vincristina

RNM- Ressonância nuclear magnética.

SIDA- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

TC – Tomografia computadorizada.

TCE- Traumatismo cranioencefálico.

SNC - Sistema nervoso central.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.....	11
Figura 2.....	12
Figura 3.....	13
Figura 4.....	14

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 .....	17
Tabela 2 .....	25

## **RESUMO**

Atualmente, nós sabemos que a teoria localizacionista, baseada em áreas corticais como a área de Broca e área de Wernicke, não consegue explicar o funcionamento da linguagem. Nos últimos anos, muitos estudos demonstraram novas áreas corticais relacionadas à linguagem, esses achados levaram à uma mudança de paradigma de conceitos localizacionistas para uma visão hodotópica. Isto foi possível devido a uma mudança de paradigma no tratamento dos tumores cerebrais, especialmente nos gliomas. Recentemente que a ressecção total ou subtotal de tumores cerebrais com mapeamento cortical e subcortical em pacientes acordados tornou-se o padrão ouro, principalmente em tumores localizados no hemisfério dominante para a fala. Esses novos conceitos são baseados em conexões subcorticais. Assim, os fascículos clássicos são descritos de acordo com suas funções, enquanto novos tratos são relacionados à função da linguagem. A identificação dessas áreas anatômicas e tratos durante a ressecção do tumor permite a preservação das funções às quais eles servem. Neste artigo, nós relatamos os resultados de nossas disseções anatômicas usando a técnica de Klinger para o estudo das fibras brancas e discutimos essa recente anatomia funcional da linguagem.

Palavras-chave: linguagem, anatomia, hodotopia, glioma, plasticidade cerebral

## **ABSTRACT**

Currently, we know that the localizationist theory, based on cortical areas such as Broca's area and Wernicke's area, cannot explain how the language function works. In recent years, several studies have demonstrated new cortical areas related to language, largely resulting in a paradigm shift from localizationism to hodotopical concepts. This was possible due to a paradigm change in treating cerebral tumors, especially in low-grade gliomas. Recently that total or subtotal resection of cerebral tumors with cortical and subcortical mapping on awake patients has become the gold standard, chiefly for tumors located on the dominant hemisphere for speech. These new concepts are based on subcortical connections. Thus, classical fasciculi are described according to their functions, while new tracts are related to the language function. The identification of those anatomical areas and tracts during brain tumor resections allows the preservation of the functions they subserve. In this study, we thus reveal the results of our anatomical dissections using the Klingner technique for white fiber studies and discuss this new language anatomy.

Keywords: language, anatomy, hodotopy, glioma, brain plasticity

## INTRODUÇÃO

O conhecimento da anatomia é fundamental no tratamento dos tumores cerebrais, principalmente em tumores infiltrativos como os gliomas. A ressecção cirúrgica da lesão ainda é atualmente a forma mais eficaz de tratamento. Esses tumores têm origem nas células gliais, habitualmente infiltram o tecido cerebral e são bastante semelhantes a ele, sendo muito difícil estabelecer os limites anatômicos da lesão. Além disso, o tecido cerebral é de consistência gelatinosa e, dessa forma, a neoplasia desforma e comprime as estruturas cerebrais adjacentes. Outro fator que dificulta o tratamento dessas lesões é o fato de elas habitualmente envolverem ou comprimirem áreas e conexões neuronais responsáveis por funções neurológicas como função motora, sensitiva, linguagem, visão audição, entre outras. Essas funções também se readaptam e remodelam no decorrer do crescimento da lesão. Como os gliomas são lesões infiltrativas, quanto maior for a ressecção da lesão, maior será o tempo livre de doença. Assim, observamos a dificuldade no tratamento desta patologia, pois devemos realizar uma ressecção mais ampla possível, preservando ao máximo as funções neurológicas. Para isso, devemos conhecer e entender a anatomia funcional do encéfalo e como ela se modifica com o crescimento do tumor. Uma das funções mais complexas e frequentemente afetadas por essas lesões é a linguagem. Antigamente, imaginava-se que a função da linguagem estava localizada em algumas áreas corticais específicas. Embora áreas tipicamente relacionadas à linguagem tenham sido precisamente descritas topograficamente em estudos de anatomia microcirúrgica, esse modelo localizacionista não consegue fornecer uma representação ideal da anatomia da linguagem. O entendimento desta anatomia funcional vem modificando nos últimos anos e ganhou notoriedade recentemente devido a publicações relacionadas à plasticidade cerebral, cirurgia de gliomas em áreas clássicas da linguagem e estimulação cerebral direta transoperatória com o paciente acordado. Estudos anatômicos e de tratografia facilitam a

localização dos tratos de substância branca envolvidos da função da linguagem e o mapeamento cerebral transoperatório é uma ferramenta única para desvendar o papel funcional de centros corticais e dos feixes de substância branca envolvidos na linguagem. Esses novos métodos desafiam a função de áreas classicamente envolvidas na função da linguagem. A área de Broca, por exemplo, era suposta como essencial na produção da fala, porém podemos observar a preservação completa da função da fala mesmo após a ressecção cirúrgica desta área. A estimulação elétrica direita da pars opercularis e pars triangularis (área de Broca) raramente ocasiona interrupção da fala, mas pode, eventualmente gerar alterações fonológicas ou semânticas. Assim, a área de Broca parece estar associada à modulação de aspectos específicos da linguagem e não à produção de fala. A interrupção completa da fala foi observada durante a estimulação de regiões no giro pré-central: córtex ventral pré-motor bilateral e, menos frequentemente, córtex motor da face. Outro exemplo de áreas clássicas que não apresentam a função previamente suposta é a área de Wernicke. O estímulo elétrico de uma região mais anterior dentro do giro temporal superior, próxima à união com o giro pré-central inferior, e de uma área na união dos córtices dorsal pré-motor e ventral pré-motor provoca anomia mais frequentemente que o estímulo da área de Wernicke. Assim, áreas corticais classicamente relacionadas à linguagem parecem não ter o papel funcional imaginado, enquanto outras áreas antes supostas como não-eloquentes desempenham funções relevantes. Além disso, atualmente, cada vez mais observamos o papel fundamental de feixes de substância branca na função da linguagem. Esses tratos transmitem informações referentes a diversos aspectos da linguagem e formam várias redes que se complementam. O entendimento desta anatomia funcional permite a extensão da ressecção de tumores e a redução de déficit neurológico pós-operatório. O objetivo desta dissertação de mestrado é descrever a anatomia da linguagem baseado nos conceitos associativistas atuais. Através de nossas disseções anatômicas comparamos a

anatomia clássica da linguagem com áreas corticais e conexões de fibras brancas estudadas atualmente e fornecemos um guia da anatomia funcional da linguagem.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. Epidemiologia

Os tumores cerebrais podem ser primários ou secundários (metastáticos). Dentre os tumores primários, os mais prevalentes são os tumores de origem glial, que apresentam um potencial maligno considerável e os meningiomas, que são quase sempre tumores benignos. Os gliomas perfazem entre 45-60% dos tumores intracranianos. (Figura 1). Mais de 80% dos tumores cerebrais primários malignos são de origem glial,<sup>1</sup> dentre esses, o mais frequente é o glioblastoma que é também o mais maligno.<sup>2</sup> Um estudo populacional dinamarquês encontrou uma taxa de incidência anual de gliomas de 7,3 por 100000 habitantes,<sup>1</sup> já nos Estados Unidos (EUA) a taxa é de 6.60 em 100,000 habitantes.<sup>4</sup> Embora os tumores cerebrais primários sejam um tipo de neoplasia raro (1,2% dos casos novos de câncer nos EUA),<sup>5</sup> eles apresentam uma morbidade e mortalidade muito altas,<sup>1,5,6</sup> além de acometerem frequentemente indivíduos jovens. Dessa forma, o entendimento da patologia e a busca por formas de prevenção e tratamento são muito relevantes no que tange a saúde pública.<sup>7</sup> Apesar de ser um tumor raro, é a segunda causa mais comum de morte por câncer em indivíduos com menos de 20 anos. A taxa de incidência desses tumores varia de acordo com idade, sexo, tipo histológico específico, além de apresentar algumas variações de acordo com a localização geográfica da população estudada.

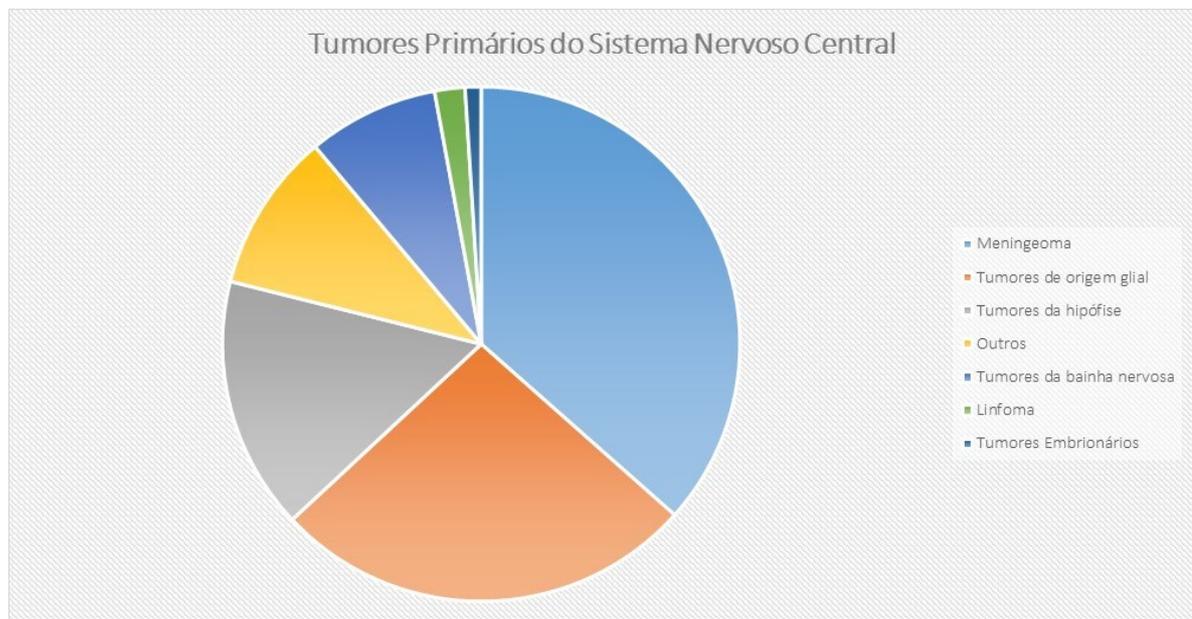


Figura 1 Distribuição geral de tumores primários do SNC por tipo histológico. Adaptado de Ostrom QT et al.<sup>4</sup>

Embora crianças menores de 18 anos contribuam com 5,6% dos tumores cerebrais,<sup>8</sup> este é o tipo mais comum de câncer em pacientes com menos de 15 anos.<sup>4</sup> A taxa geral de incidência de gliomas aumenta dramaticamente com a idade.<sup>7</sup> A média de diagnóstico para gliomas em geral é de 59 anos e discretamente maior (61 anos) para o grau mais alto dos tumores astrocíticos, o glioblastoma.<sup>9</sup> Incidência de tumores neuroepiteliais é de 4,3/100 000 nos primeiros anos de vida, entre 3,4 e 4,2 dos 5 aos 19 anos, entre 4,9 a 8,7 dos 20 aos 39 anos, >10 depois dos 40, 20 após 50, 30 após 55 e 40 após 65. Porém, o tipo histológico mais frequente apresenta variações expressivas de acordo com a faixa etária. Em pacientes menores de 15 anos os tumores neuroepiteliais representam mais de 80% dos tumores primários do sistema nervoso, em adultos jovens (entre 15 e 25 anos) eles representam aproximadamente 60%, após os 25 anos aproximadamente 40%. Essa diminuição percentual progressiva com a idade, deve-se ao aumento nas faixas etárias maiores de outros tumores como meningiomas, neurinomas e linfomas.<sup>7</sup> Em crianças de 0 a 14 anos a histologia mais frequente é o astrocitoma pilocítico (18%), seguido por gliomas malignos (14, 3%) e tumores de origem embrionária (13,8%). (Figura 2) Em adolescentes, entre 14 e 19 anos, as origens mais comuns são tumores da região hipofisária (27,8%), astrocitoma pilocítico (9,4%) e tumores neurogliais mistos (7,4%).<sup>4</sup> Já em adultos a histologia mais comum é o meningioma (26,4%), seguido pelo glioblastoma (20,6%) e pelo adenoma hipofisário (9,4%).<sup>8</sup>

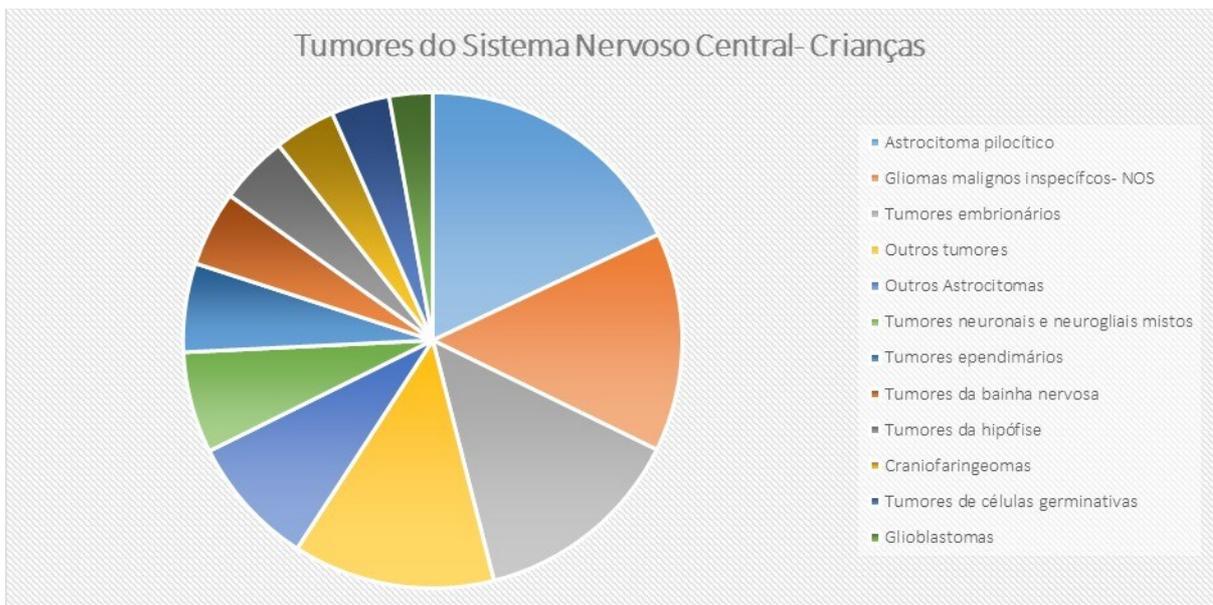


Figura 2 Distribuição de tumores primários do SNC em crianças 0-14 anos. Adaptado de Ostrom QT et al.<sup>4</sup>

Nas mulheres, os tumores mais comuns do sistema nervoso são os meningiomas; enquanto, nos homens, predominam os tumores de origem neuroepitelial.<sup>7</sup> A taxa homens/mulheres de gliomas é de aproximadamente 3/2.<sup>3,8</sup> A média de idade diagnóstica e o padrão de distribuição por idade é semelhante nos dois grupos.<sup>3</sup>

Dentre os gliomas, os tumores de origem astrocíticas são os mais comuns.<sup>8</sup> O glioblastoma é o tipo histológico específico mais frequente, contribuindo com mais de 50% dos tumores de origem glial na maioria das séries.<sup>3,4,10</sup> De acordo com o relato do banco de dados Norte-Americano de tumores cerebrais, os astrocitomas difusos, astrocitomas anaplásicos e outras variantes de astrocitomas compreendem aproximadamente 25 % dos gliomas; os ependimomas, 6,8%, os oligodendrogliomas, 5,6; os oligoastrocitomas, 3,2%.<sup>4</sup>(Figura 3).

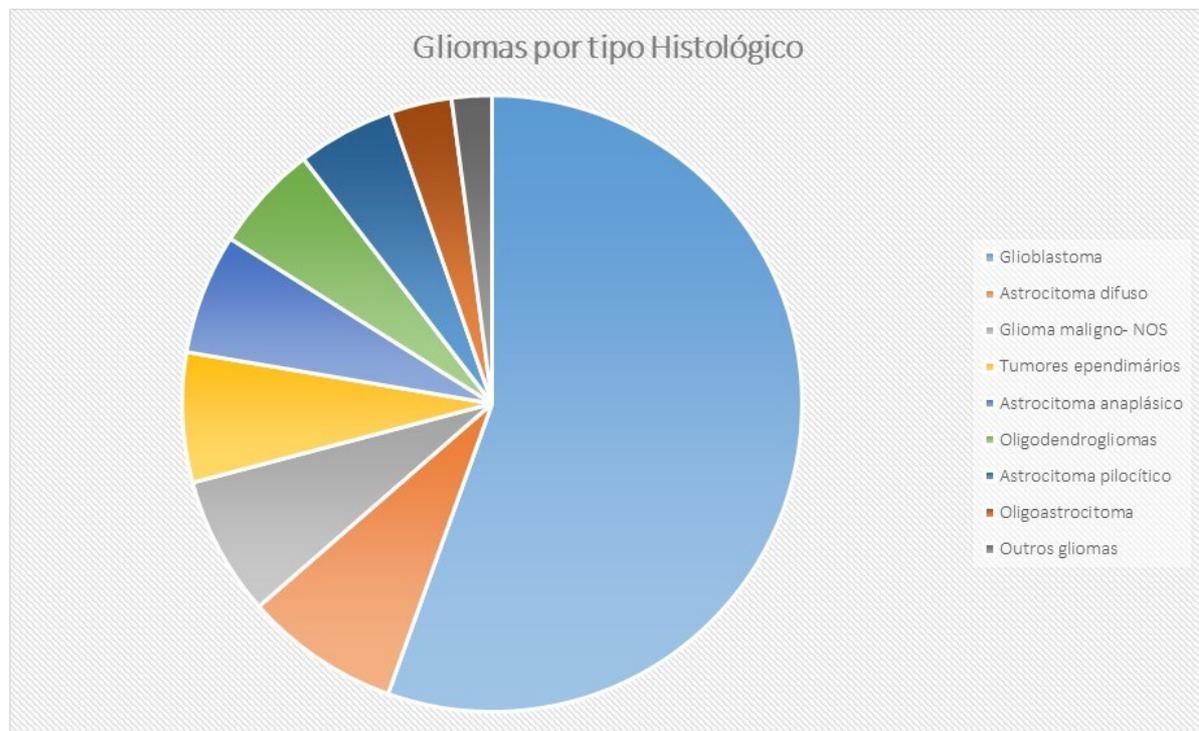


Figura 3 Distribuição geral dos tipos histológicos de gliomas. Adaptado de Ostrom QT et al.4

Em relação à região, diferenças podem estar relacionadas ao nível de desenvolvimento. Pois países mais desenvolvidos conseguem fazer mais diagnóstico, além de terem um sistema de dados populacionais mais rico. O diagnóstico histopatológico e a classificação mais precisa dos tipos tumorais também são fatores que impactam nas taxas de incidência. Alguns trabalhos internacionais analisam as taxas de incidência dos tumores cerebrais nos cinco continentes. As maiores taxas foram observadas na Europa e as menores na Ásia. As taxas estão aumentando na América do Sul, principalmente no Brasil, Equador e Colômbia; e no leste europeu. Enquanto uma tendência de declínio foi observada no Japão e Nova Zelândia.<sup>11,12</sup> No Brasil, estimou-se para 2016 uma taxa de 5,50 casos novos de tumores do sistema nervoso central para cada 100000 homens e 4,68 para cada 100000 mulheres (Figura 4). A região com a taxa de incidência mais alta é a região Sul e a mais baixa é a região Norte.<sup>13</sup> Alguns estudos epidemiológicos brasileiros revelam uma distribuição percentual em relação ao tipo histológico semelhante aos trabalhos europeus e norte-americanos.<sup>14-17</sup> Os tumores astrocíticos apresentaram as variações mais significativas nas taxas de incidência entre diversas regiões do mundo.<sup>12</sup>

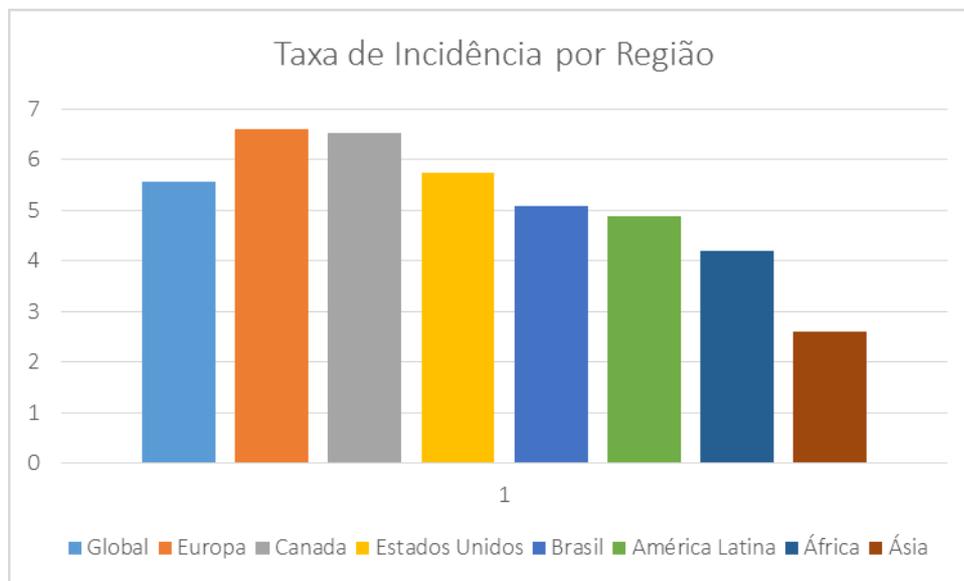


Figura 4 Taxa de Incidência comparando diversas regiões. Adaptado de Miranda-Filho A et al.<sup>11</sup>, Leece R et al.<sup>12</sup> e INCA<sup>13</sup>

Houve um aumento na taxa de incidência dos tumores cerebrais nos últimos 30 anos, mais evidente no final dos anos 80, em vários países. Desde então, discute-se bastante se este aumento estaria relacionado apenas com os avanços tecnológicos e decorrente aumento do diagnóstico ou se seria também devido ao aumento de algum potencial fator de risco.<sup>3,5,11</sup> Esse aumento foi mais evidente em paciente mais velhos e ocorreu tanto nos meningiomas como nos tumores neuroepiteliais. Devido ao fato deste aumento ter sido mais pronunciado em mulheres aventou-se a hipótese de correlação com o uso mais frequente de hormônios (anticoncepcionais e reposição hormonal) que ocorreu na década de 60.<sup>7</sup> Da mesma forma, vários outros potenciais fatores de risco estão sendo estudados nas últimas décadas, porém poucos apresentam evidência clara de correlação. Um dos poucos fatores de risco inequivocamente associado é a radiação X.<sup>2</sup> Outros fatores de risco já bem documentados são relacionados a síndromes genéticas como a Síndrome de Turcot, a Síndrome de Li Fraumeni, a Neurofibromatose e a Esclerose Tuberosa, que são patologias raras e estão associadas a tipos específicos de tumores.<sup>1,2</sup> As mutações do TP53 e história familiar parece aumentar risco de astrocitomas.<sup>2</sup> Além de outras alterações genéticas como LOH 10q, mais comum nos glioblastomas.<sup>10</sup> Análises recentes do genoma, usando desenho do “genoma wide association study” (GWAS) tem identificado variantes hereditárias associadas ao aumento de risco de

gliomas.<sup>6</sup> Outra associação também consistente é Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), que está relacionada com aumento de risco para tumores do sistema nervoso central (SNC), principalmente linfomas.<sup>7</sup> Alergias atópicas parecem, por sua vez, estar relacionadas à diminuição de risco.<sup>1,2,6</sup> Algumas profissões que poderiam estar relacionadas com aumento do risco seriam de médicos, bombeiros, fazendeiros e trabalhadores em contato regular com produtos químicos, plásticos, borracha ou campos magnéticos, porém são hipóteses de difícil confirmação.<sup>2,7</sup> Existe um risco teórico associado ao traumatismo intracraniano (TCE) devido ao processo de gliose cicatricial pós-trauma, mas também sem comprovação.<sup>2</sup> Outro fator de risco que foi bastante pesquisado nas últimas décadas é o uso de telefones celulares, porém, até o momento, não foi evidenciada associação.<sup>1,2,6,18</sup>

## 2. Classificação Histológica e Gradação

Os tumores cerebrais primários podem ter diversas origens: tumores neuroepiteliais, tumores das meninges, tumores dos nervos periféricos, tumores de células germinativas, tumores da região selar, tumores da região pineal, tumores mesenquimais e histiocíticos, linfomas e neoplasias hematopoiéticas. Os mais prevalentes são os de origem neuroepitelial e segundo a classificação mais recente da Organização Mundial de Saúde (OMS) eles podem ser divididos em tumores astrocíticos, oligodendrogliais, outros tumores astrocíticos, outros gliomas, tumores ependimários, tumores do plexo coróide, tumores neuronais e neurogliais mistos.<sup>19</sup>

Dentre os tumores astrocíticos, podemos encontrar os astrocitoma pilocítico, astrocitoma, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme, xantastrocitoma pleomórfico. Entre os tumores oligodendrogliais, observamos os oligodendroglioma, oligodendroglioma anaplásico, oligoastrocitoma misto e, entre os ependimais, encontramos os ependimomas, ependimomas anaplásicos e subependimomas. Assim, notamos que existe uma grande variedade histológica e, com o passar dos anos, novos tipos, variantes, padrões e subdivisões de tumores foram se apresentando devido às novas técnicas histológicas, à imuno-histoquímica, à biologia molecular e à genética.

Existem várias classificações feitas para tentar estabelecer um critério histológico uniforme e uma nomenclatura comum. A primeira classificação que ganhou notoriedade foi desenvolvida em 1926 por Bailey e Cushing e foi baseada na semelhança histológicas de células tumorais com células embrionárias,<sup>20</sup> mas esse sistema não conseguiu descrever formas intermediárias de astrocitomas. Então, em 1949, foi desenvolvido um sistema baseado no grau de anaplasia,<sup>21</sup>

porém esse sistema incluiu como grau I tanto astrocitomas bem diferenciados e de baixo grau como astrocitomas pilocíticos os quais apresentam história natural e resposta ao tratamento muito distintas. Em 1950, foi proposto um sistema que considerava os astrocitomas pilocíticos como um grupo separado, os demais astrocitomas foram divididos em três grupos de acordo com o grau de anaplasia e a presença de necrose caracterizou o tipo mais agressivo, o glioblastoma.<sup>22,23</sup> Devido à dificuldade de uniformização pela existência de diferentes classificações, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu em 1979 a sua primeira classificação que divide os tumores neuroepiteliais baseado no tipo celular predominante e no grau de anaplasia, assim, os astrocitomas não-pilocíticos foram classificados em astrocitoma, astrocitoma anaplásico e glioblastoma multiforme.<sup>24,25</sup> Em 1988, foi criada a classificação de St Ann Mayo na qual, baseado em quatro critérios histológicos de anaplasia, os tumores foram divididos em quatro graus- I, II, III e IV-, de acordo com o número de critérios presentes.<sup>26</sup> Na classificação da OMS de 2007, a graduação dos tumores astrocíticos foi atualizada. Além disso, foram definidas novas entidades ( glioma angiocêntrico, tumor glioneural papilar, tumor glioneural com roseta do quarto ventrículo, tumor papilar da região pineal, pituitoma e oncocitoma de células fusiformes da adenohipófise), novas variantes (astrocitoma pilomixóide, meduloblastoma anaplásico, e meduloblastoma com nodularidade excessiva), diferentes padrões (subtipos de glioblastomas: glioblastoma de pequenas células, glioblastoma com componente de oligodendroglioma, tumores glioneuronais com ilhas tipo neurópilo, meduloblastoma com diferenciação miogênica versus medulomioblastoma.<sup>27</sup> Em 2016, a OMS fez algumas atualizações na classificação de 2007. Baseadas em características histológicas e genética molecular. Houve uma reestruturação dos gliomas difusos com a incorporação de entidades novas e geneticamente definidas. As novas entidades definidas incluem: glioblastoma tipo selvagem e glioblastoma IDH-mutação, glioma difuso da linha média, ependimoma H3 K27M-mutação e xantastrocitoma pleomórfico anaplásico. Também surgiram novas variantes como o glioblastoma epitelióide e padrões como o glioblastoma com componente primitivo neural. Além da exclusão de algumas entidades, variantes e termos antigos como gliomatosis cerebri, protoplásmico e variantes do astrocitoma fibrilar. Foi estabelecida também uma categoria provisória, denominada NOS, que representa tumores sem um perfil molecular característico ou nos quais não foi possível realizar o sequenciamento genético.<sup>19</sup> (Tabela 1)

Tabela 1 Graduação dos Gliomas conforme a OMS. Adaptado de Louis DN et al<sup>19</sup>

TIPOS DE TUMORES CONFORME OMS	GRADUAÇÃO
<b>Tumores astrocíticos difusos e oligodendrogliais</b>	
Astrocitoma difuso IDH-mutante	II
Astrocitoma anaplásico IDH-mutante	III
Glioblastoma IDH tipo selvagem	IV
Glioblastoma IDH-mutante	IV
Glioma difuso da linha média H3K27M-mutante	IV
Oligodendroglioma IDH-mutante e 1p/19q-codeleção	II
Oligodendroglioma anaplásico IDH-mutante e 1p/19q-codeletado	III
<b>Outros tumores astrocíticos</b>	
Astrocitoma pilocítico	I
Astrocitoma subependimário de células gigantes	I
Xantastrocitoma pleomórfico	II
Xantastrocitoma pleomórfico anaplásico	III
<b>Tumores ependimários</b>	
Subependimoma	I
Ependimoma mixopapilar	I
Ependimoma	II
Ependimoma RELA fusão- positiva	II ou III
Ependimoma anaplásico	III
<b>Outros gliomas</b>	
Glioma angiocêntrico	I
Glioma cordóide do terceiro ventrículo	II

### 3. Apresentação Clínica e História Natural da Doença

Pacientes com gliomas podem apresentar-se com muitos sintomas como cefaléia, náuseas, vômitos, déficit focal motor ou sensitivo, alterações de linguagem, memória, déficit visual, auditivo, alterações do comportamento ou do humor, crises convulsivas entre outros. A história e o exame neurológico frequentemente sinalizam a topografia da lesão. Como, por exemplo, história de síndromes genéticas, que podem estar relacionadas com tipos e localizações específicos de tumores. Assim como disfunção endocrinológica, ganho ou perda de peso, alterações da sede ou do débito urinário sugerem lesões no hipotálamo ou terceiro ventrículo. Enquanto alterações de marcha e sintomas de hipertensão intracraniana são relacionados com lesões da fossa posterior. Muitos pacientes com tumores cerebrais apresentam sintomas meses ou até mesmo anos antes do diagnóstico. Pioras súbitas são incomuns e ocorrem geralmente com sangramento da lesão ou por hidrocefalia obstrutiva. Entretanto, apresentação clínica e a evolução da doença variam drasticamente conforme a natureza histológica e o grau da neoplasia.

#### 3.1. Tumores Astrocíticos

Os tumores de origem astrocítica são o tipo mais comum de glioma. Dentre eles, os mais frequentes são: astrocitoma pilocítico (grau I), astrocitoma (grau II), astrocitoma anaplásico (grau III) e glioblastoma multiforme (grau IV). Na graduação dos astrocitomas o grau aumenta progressivamente com o potencial maligno, sendo grau I o mais benigno e grau IV o mais maligno.<sup>26</sup>

Os astrocitomas pilocíticos, que são classificados como grau I,<sup>26</sup> afetam principalmente pacientes na segunda década de vida.<sup>8</sup> Representam aproximadamente 5% dos tumores de origem glial e, em média, 20% de todos tumores cerebrais em crianças.<sup>4,28</sup> De acordo com a localização, os sintomas mais comuns são hidrocefalia obstrutiva, disfunção cerebelar, cefaleia, náuseas, vômitos e disfunção de nervos cranianos. Os tumores localizados nos hemisférios cerebrais ocorrem mais frequentemente em adultos jovens que apresentam sintomas como crise convulsiva, cefaléia ou parestias, dependendo da localização específica. Os gliomas de nervo óptico são geralmente astrocitomas pilocíticos e estão frequentemente associados à neurofibromatose. Essas lesões apresentam-se clinicamente com alterações como proptose, déficit visual, disfunção endócrina e, eventualmente, hidrocefalia obstrutiva. Eles são histologicamente diferentes dos astrocitomas difusos e dos astrocitomas fibrilares e apresentam geralmente um curso mais benigno devido à ausência de invasão do tecido cerebral adjacente e

degeneração maligna.<sup>27</sup> A maioria dos astrocitomas pilocíticos ocorre na fossa posterior, mais comumente no cerebelo e aproximadamente 25% ocorrem nos nervos ópticos.<sup>28</sup>

O astrocitoma da classificação da OMS corresponde ao astrocitoma grau II ou também chamado de baixo grau em outras classificações.<sup>26</sup> Esse tumor representa aproximadamente 10% dos gliomas e ocorre em paciente mais jovens, entre a quarta e a quinta décadas de vida.<sup>3,4</sup> Esses tumores frequentemente surgem nos hemisférios cerebrais e crescem lentamente. Crises convulsivas são os sintomas mais comuns nesse tipo de tumor. Convulsões por mais de 3 meses e idade mais jovem são indicativos de gliomas de baixo grau.<sup>3</sup> Na patologia, eles apresentam menos celularidade, calcificação e não apresentam mitoses.<sup>26,27</sup> Idade, status pré-operatório e extensão da ressecção são os fatores prognósticos mais importantes. Os xantastrocitomas pleomórficos são tumores bem mais raros entre os gliomas e ocorrem tipicamente em adultos jovens com história de convulsões de longa data. Geralmente se localizam em regiões mais corticais, especialmente no lobo temporal. Histologicamente, observa-se pleomorfismo com mínima necrose ou atividade mitótica. Apresentam um comportamento geralmente mais benigno e também são considerados pela OMS como grau II, assim como os gliomas difusos.<sup>27</sup>

Os astrocitomas anaplásicos (grau III) são diagnosticados em pacientes mais velhos, entre a sexta e a sétima de vida.<sup>3</sup> Eles podem ser originalmente anaplásicos ao diagnóstico ou originar-se de uma degeneração maligna. Representam 10-15% dos gliomas.<sup>3</sup> São geralmente supratentoriais e apresentam-se clinicamente com convulsões, cefaléia e déficit neurológico focal devido ao efeito de massa e aumento da pressão intracraniana. Apresentam progressão mais rápida em relação aos astrocitomas grau II. Na patologia, os astrocitomas anaplásicos apresentam aumento da atividade mitótica, anaplasia nuclear, maior celularidade e são biologicamente agressivos (17, 13B).<sup>26,27</sup> Fatores prognósticos incluem idade, histologia e status pré-operatório (Karnofsky). A maioria dos astrocitomas anaplásicos recorre como glioblastoma. A sobrevida média é 2-3 anos, com 18% de sobrevida em 5 anos.

O glioblastoma multiforme (GBM) é o tipo mais comum e mais maligno (grau IV) de tumor cerebral intraparenquimatoso, consiste em aproximadamente 15% dos cerebrais e 50% de todos os gliomas.<sup>4</sup> A taxa de incidência aumenta progressivamente com a idade, ocorrem mais frequentemente entre a sétima e a oitava décadas de vida, mas podem ocorrer em qualquer idade.<sup>3</sup> Esses tumores são geralmente provenientes dos hemisférios cerebrais, do corpo caloso (glioma em asa de borboleta) e raramente nos núcleos de substância cinzenta, tronco cerebral, cerebelo e medula espinhal. Convulsões são manifestações mais raras nos GBMs. Apesar de cefaléia isolada ser um sintoma inicial raro nos gliomas de uma forma geral, cefaléia de início

recente, déficit focal ou cognitivo com menos de 3 meses de duração e idade elevada são indicadores independentes significativos para gliomas de alto grau.<sup>3</sup> Os glioblastomas geralmente progridem mais rápido que outros gliomas, podem metastizar dentro do cérebro, no líquor e, mais raramente, de forma sistêmica. Patologicamente, são caracterizados por proliferação vascular, necrose, células mitóticas, celularidade expressiva com pleomorfismo nuclear. A necrose em pseudopaliçada é típica desses tumores.<sup>26,27</sup> Os glioblastomas também podem ser sub-classificados de acordo com a expressão gênica, podendo representar fator prognóstico e de possível tratamento.<sup>1,19</sup>

### 3.2. Oligodendrogliomas

Os oligodendrogliomas são tumores mais raros e perfazem menos de 5% dos tumores de origem glial.<sup>4</sup> Esses tumores se apresentam mais frequentemente entre a quinta e a sexta décadas de vida. Originam-se geralmente nos hemisférios cerebrais. A apresentação clínica mais comum são crises convulsivas e, menos frequentemente, cefaléia ou déficit neurológico focal. Histologicamente, apresentam uma característica clássica, denominada em “ovo frito”, devido à um vacúolo perinuclear que dá à célula este aspecto. A coloração proteína ácida glial fibrilar (GFAP) é essencial pois a presença de células positivas indica a presença de um oligoastrocitoma misto.<sup>27</sup> Geralmente apresentam um prognóstico mais favorável que os tumores astrocíticos, com a exceção dos astrocitomas pilocíticos.

### 3.3. Ependimomas

Os ependimomas são tumores mais frequentes em pacientes jovens. Perfazem aproximadamente 10% dos tumores intracranianos em pacientes até 17 anos, sendo o terceiro tipo mais comum em crianças.<sup>28</sup> As lesões infratentórias são mais comuns nos pacientes mais jovens, enquanto nos adultos elas geralmente são supratentórias. Esses tumores contribuem também por grande parte dos tumores intramedulares, em qualquer região da medula, mas classicamente no cone medular. Assim, a apresentação clínica é dependente da localização. Lesões infratentórias estão relacionadas ao aumento da pressão intracraniana e/ou hidrocefalia obstrutiva. Essas lesões originam-se no tecido ependimário, localizado nos ventrículos e na medula espinhal. Os ependimomas podem ser grau II ou grau III (anaplásicos), a disseminação líquórica pode ocorrer e é mais comum nos tumores anaplásicos.<sup>28</sup> Assim, imagem de todo neuro-eixo e citologia líquórica devem sempre presente na investigação desses pacientes. Histologicamente, esses tumores apresentam células uniformes com pequenos núcleos escuros.

Elas podem formar tanto rosetasependimárias verdadeiras, que são pequenos canais cercados por células cuboides, como pseudorosetas perivasculares.<sup>27</sup>

#### 4. Diagnóstico por imagem

Nos casos de primeiro episódio de crise convulsiva, déficit neurológico ou cefaléia com sinais de alerta deve-se sempre excluir com exames de imagem patologias que causem efeito de massa, como os tumores cerebrais. Geralmente a tomografia (TC) é utilizada como exame inicial por ser relativamente barata, de acesso fácil e rápida. A TC é um ótimo método para avaliação óssea e visualização de calcificações, também é possível observar facilmente lesões com efeito de massa, hemorragias ou hidrocefalia. Porém, a TC apresenta limitações principalmente para avaliação da fossa posterior ou região temporal. O exame de imagem mais comumente utilizado para avaliação dos tumores cerebrais é a ressonância nuclear magnética (RNM).

Desde o início da década de 90, existe uma tentativa de classificar os tipos de gliomas de acordo com os achados dos exames de imagem, pois tanto a TC quanto a RNM poder apresentar características sugestivas de algum tipo histológico.<sup>29</sup> Nos astrocitomas pilocíticos, a aparência característica é uma lesão cística com impregnação em anel, com um nódulo mural e calcificações podem estar presentes; embora, eventualmente, o tumor possa ser sólido. Geralmente são bem circunscritos e apresentam mínimo ou nenhum edema vasogênico. Os astrocitomas (grau II) podem não ser diagnosticados na TC de crânio, pois frequentemente apresentam pouco ou nenhum efeito de massa e raramente impregnam com o contraste; já as imagens de RNM fazem o diagnóstico mais facilmente, pois geralmente as lesões apresentam-se hiperintensas na sequência ponderada em T2. Os astrocitomas anaplásicos apresentam impregnação ao contraste, têm maior efeito de massa e edema perilesional, além de progressão mais rápida em relação aos astrocitomas grau II. Os GBMs são caracterizados por lesões com áreas heterogêneas de impregnação ao contraste, com áreas císticas ou necróticas e margens indefinidas. O GBM é um dos raros tumores que podem cruzar a linha média, e essa característica pode diferencia-lo radiologicamente de outros tumores, como de linfomas, por exemplo.<sup>29</sup> Nos oligodendrogliomas, calcificações proeminentes são muito frequentes e as lesões geralmente são hipodensas ou isodensas na TC. A impregnação pelo contraste e edema vasogênico ocorrem nos oligodendrogliomas anaplásicos. Os ependimomas são geralmente hipodensos na TC e hipointensos em imagens de RNM ponderadas em T1. A extensão de uma

lesão do quarto ventrículo através do foramen de Luschka para o ângulo pontocerebelar é sugestivo de ependimoma. Os ependimomas supratentoriais são frequentemente localizados na região do trígono- ponto de encontro entre os cornos dos ventrículos laterais. O padrão de impregnação pelo contraste na RNM, que ocorre devido a fatores como o aumento de celularidade e a neovascularização, é um bom preditor do grau de agressividade da lesão.<sup>30</sup> Outras alterações, como edema vasogênico e sinais de necrose também estão relacionados com lesões de alto grau.

Técnicas de imagem mais específicas como RNM funcional com espectroscopia, perfusão e difusão são úteis na diferenciação entre os subtipos histológicos<sup>31</sup> e na graduação dos gliomas,<sup>31,32</sup> tanto em adultos como em crianças.<sup>33</sup> A espectroscopia e a perfusão são superiores à RNM comum na identificação de progressão precoce do tumor durante o seguimento.<sup>34,35</sup> A mensuração de alguns metabólitos que pode ser feita através de PET-TC também pode servir como fator prognóstico além de detectar recorrência precoce.

Apesar de que alterações de naturezas muito diferentes possam ser semelhantes, os exames de imagem conseguem acertar frequentemente a origem de uma lesão expansiva. O estudo de perfusão por TC pode ser utilizado para diferenciar neoplasias de abscessos, além de diferenciar gliomas de outras neoplasias como metástases ou linfomas.<sup>36</sup> Assim como a técnica de difusão da RNM que auxilia na diferenciação entre gliomas e metástases.<sup>37</sup> A análise morfométrica voxel-a-voxel da RNM é útil para diferenciar recidiva de glioblastoma de necrose pós radioterapia.<sup>38</sup>

Além disso, estudos com técnicas de RNM relacionam as características das imagens com genótipos e mutações específicas dos tumores que foram incluídos nas classificações nos últimos anos (2C, 7C, 18C).<sup>39-41</sup> Apesar dos inegáveis avanços tecnológicos dos exames de imagem, o padrão ouro diagnóstico continua sendo a análise histopatológica feita através da biópsia.

## 5. Tratamento

Uma vez que o diagnóstico histológico é de extrema importância, sempre que possível a biópsia da lesão deve ser realizada. Como a grande maioria dos tumores são de tratamento cirúrgico inicial, a ressecção da lesão geralmente já é realizada juntamente com a biópsia. A escolha do tratamento depende do tipo histológico e das condições clínicas e neurológicas do paciente. As modalidades de tratamento variam desde observação clínica e acompanhamento da lesão até

ressecção agressiva seguida de radioterapia, quimioterapia e tratamentos em estudo como terapia gênica. Lesões muito pequenas, que não apresentam impregnação ao contraste nem efeito de massa, podem eventualmente ser acompanhadas com exames de imagem seriados. Assim como pacientes idosos lesões extensas em condições clínicas que impeçam a ressecção ou outras modalidades de tratamento não se beneficiam de biópsia. Essa decisão é muito individual para cada paciente e frequentemente bastante complexa, pois envolve vários fatores clínicos, neurológicos, familiares, sociais e psicológicos.<sup>42</sup>

Os astrocitomas pilocíticos raramente expandem para outras localizações, dificilmente apresentam transformação maligna e a ressecção completa é geralmente curativa.<sup>42</sup> Porém, a cirurgia pode muitas vezes ser dificultada ou impossibilitada pela localização da lesão, como nos astrocitomas pilocíticos dos nervos ópticos. Nesses casos, o tratamento cirúrgico não é indicado a menos que a perda visual já tenha ocorrido. Muitas vezes essas lesões não requerem qualquer tratamento e quimioterapia ou radioterapia são aventados somente quando existe progressão da lesão e o tratamento cirúrgico não é possível.<sup>43,44</sup> Outro tumor astrocítico classificado como grau I pela OMS é o astrocitoma subependimário de células gigantes. Esses tumores estão relacionados à esclerose tuberosa e frequentemente podem ser curados com cirurgia.<sup>42</sup> Quando a ressecção não pode ser realizada ou é insuficiente, a lesão pode responder a evrolimus.<sup>45</sup>

Nos astrocitomas (grau II) a ressecção cirúrgica continua sendo o tratamento inicial quando as lesões são sintomáticas, mostram evidência de crescimento e podem ser completamente ressecadas. O diagnóstico histopatológico é crucial, assim a biópsia é indicada exceto em tumores pediátricos localizados no tronco cerebral. O tratamento adjuvante dos astrocitomas ainda é controverso. Atualmente, alguns estudos relatam benefícios na associação de radioterapia e quimioterapia principalmente em tumores com genótipos mais agressivos (IDH tipo- selvagem).<sup>42</sup> Os tratamentos adjuvantes propostos são radioterapia isolada, radioterapia associada a PVC ou radioterapia associada a temozolomide.<sup>42,46</sup> Porém, outros estudos sugerem que pacientes jovens submetidos à ressecção macroscópica total da lesão poderiam ser acompanhados com exames de imagem seriados, sem tratamentos adjuvantes.<sup>46</sup> Enquanto os xantoastrocitomas pleomórficos, que também são considerados grau II, apresentam um comportamento mais benigno. Nesses tumores o tratamento de escolha geralmente é a ressecção cirúrgica máxima e frequentemente o tratamento cirúrgico é curativo. O xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico (grau III) pode ser tratado com cirurgia seguida por radioterapia.<sup>42</sup>

Nos astrocitomas anaplásicos, o objetivo do tratamento não é curativo, mas a melhora da qualidade de vida. O tratamento padrão ouro consiste em ressecção cirúrgica seguida de radioterapia e temozolomide. Radioterapia e quimioterapia concomitantes seguidas de quimioterapia ou radioterapia isolada seguida de quimioterapia dependem de fatores como genótipo do tumor, idade e status funcional.<sup>42</sup>

Nos glioblastomas, embora uma ressecção mínima tenha sido ocasionalmente proposta como tratamento, estudos atuais demonstram benefícios de uma ressecção mais ampla quando possível. O tratamento dos glioblastomas depende muito da idade, status funcional do paciente e mais recentemente do genótipo do tumor. Geralmente pacientes com menos de 70 anos realizam, após a ressecção, radioterapia e quimioterapia concomitante e adjuvante com temozolomide. Enquanto pacientes mais idosos realizam radioterapia pós operatória com doses reduzidas sem quimioterapia concomitante, seguida de temozolomide com ciclos geralmente reduzidos.<sup>47</sup> O genótipo do tumor também pode interferir nas formas de utilização da radioterapia e quimioterapia.<sup>42</sup>

Nos oligodendrogliomas, o tratamento geralmente consiste em ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia. Os oligodendrogliomas são bastante sensíveis ao regime de quimioterapia com procarbazina, CCNU e vincristina (PVC) principalmente quando apresentam a codeleção 1p19q.<sup>48</sup> Nos oligoastrocitomas anaplásicos, o tratamento de primeira linha é a cirurgia seguida por radioterapia e quimioterapia. Enquanto nos oligoastrocitomas grau II pode-se realizar seguimento seriado com imagens após a ressecção cirúrgica, sem tratamento adjuvante inicial.<sup>42</sup> Como observado, a cirurgia continua representando papel fundamental no tratamento da grande maioria dos gliomas. A radioterapia e a quimioterapia têm seu papel já definido principalmente nos tumores mais agressivos (grau III e grau IV). Porém, nos tumores de baixo grau o uso de terapias adjuvantes ainda é bastante discutido, pois, apesar de controlarem potencialmente o crescimento da lesão, atingem também células não tumorais e podem causar déficit neurológico (Tabela 2). Além disso, outros tratamentos como terapia gênica, fatores anti-angiogênese, imunoterapia e terapia viral estão em estudo com o objetivo de oferecer tratamento principalmente aos tumores mais agressivos que ainda apresentam um prognóstico muito reservado.<sup>49-53</sup>

Tabela 2 Recomendação de tratamento de tumores astrocítico e oligodendroglias. Adaptada de Weller M et al<sup>42</sup>.

TIPOS DE TUMORES	PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO RECOMENDADA
Astrocitoma Difuso IDH-mutante	Observação pós operatória ou radioterapia seguida por PCV ou temozolomide + radioterapia seguida por temozolomide
Astrocitoma Gemistocítico IDH-mutante	Observação pós operatória ou radioterapia seguida por PCV ou temozolomide + radioterapia seguida por temozolomide
Astrocitoma Difuso IDH-tipo-selvagem	Observação pós operatória (permanece controverso) ou radioterapia ou radioterapia seguida por PCV, ou temozolomide e radioterapia seguida de temozolomide
Astroma Difuso não-especificado	Observação pós operatória ou radioterapia seguida por PCV ou temozolomide + radioterapia seguida por temozolomide
Astrocitoma Anaplásico IDH-mutação	Radioterapia pós operatória seguida por temozolomide
Astrocitoma Anaplásico IDH-tipo-selvagem	Radioterapia pós operatória ou temozolomide + radioterapia seguida por temozolomide
Astrocitoma Anaplásico não-especificado	Radioterapia pós operatória seguida por temozolomide
Glioblastoma IDH-tipo-selvagem (glioblastomas de células gigantes, gliosarcoma, glioblastoma epiteloide)	Temozolomide + radioterapia seguida por temozolomide para pacientes com menos de 70 anos. Temozolomide ou temozolomide isolado para pacientes com mais de 70 anos
Glioblastoma IDH-mutação	Radioterapia com ou sem temozolomide seguido por temozolomide
Glioblastoma não-especificado	Temozolomide + radioterapia seguida por temozolomide para pacientes com menos de 70 anos. Radioterapia isolada ou temozolomide + radioterapia seguida por temozolomide ou temozolomide isolada para pacientes com mais de 70 anos.
Glioma difuso de linha média H3-K27M mutação	Radioterapia ou temozolomide + radioterapia seguida por temozolomide

TIPOS DE TUMORES	PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO RECOMENDADA
Oligodendroglioma, IDH-mutante e 1p/19q-codeletado	Observação pós operatória ou radioterapia pós operatória seguida por PCV
Oligodendroglioma não-especificado	Observação pós operatória ou radioterapia pós operatória seguida por PCV
Oligodendroglioma Anaplásico IDH-mutante e 1p/19q-codeletado	Radioterapia pós operatória seguida por PCV
Oligodendroglioma Anaplásico não especificado	Radioterapia pós operatória seguida por PCV
Oligoastrocitoma não-especificado	Observação pós operatória ou radioterapia pós operatória seguida por PCV
Oligoastrocitoma Anaplásico não-especificado	Radioterapia pós operatória seguida por PCV
Astrocitoma Pilocítico	Apenas cirurgia
Astrocitoma Pilomixóide	Apenas cirurgia
Astrocitoma Subependimário de Células Gigantes	Apenas cirurgia
Xantoastrocitoma Pleomórfico	Apenas cirurgia
Xantoastrocitoma Pleomórfico Anaplásico	Radioterapia pós operatória

O objetivo da cirurgia deve estar bem definido. Para escolher entre biópsia estereotáxica, biópsia aberta ou ressecção devemos levar em conta vários aspectos como: localização, tamanho, presença de efeito de massa, aumento da pressão intracraniana, condições clínicas e neurológicas, risco cirúrgico e desejo do paciente e da família.<sup>42</sup> A biópsia estereotáxica é uma opção plausível geralmente em pacientes com bom status neurológico, que apresentam lesões pequenas e profundas, com mínimo ou nenhum efeito de massa.<sup>54</sup> Pois, apesar de percebida muitas vezes como pouco invasiva, a biópsia estereotáxica apresenta riscos como: dificuldade no diagnóstico histológico (devido a quantidade insuficiente de material ou local inexacto da biópsia), ineficiência em aliviar efeito de massa ou hipertensão intracraniana, risco de hemorragia e déficit neurológico. A biópsia aberta propicia uma acurácia maior no diagnóstico

histopatológico em relação a biópsia estereotáxica. Porém, apenas com a ressecção da lesão conseguimos aliviar o efeito de massa e a hipertensão intracraniana. Mesmo quando não é possível uma ressecção macroscópica total, a redução do volume tumoral possibilita melhora neurológica significativa e até mesmo melhora da sobrevida. Quando o quadro clínico/neurológico do paciente permite e os riscos de déficit neurológico são toleráveis, a ressecção total deve ser objetivada, pois possibilita o aumento do tempo livre de doença e de sobrevida.<sup>42</sup> A morbidade cirúrgica envolve risco de déficit neurológico hemorragia no leito cirúrgico e infecção de ferida operatória, além de complicações clínicas como trombose venosa, infarto agudo do miocárdio e pneumonia. A taxa de mortalidade em 30 dias das craniotomias por tumores é de aproximadamente 3% e não parece haver correlação entre o volume da ressecção e a taxa de mortalidade.<sup>55</sup>

O planejamento cirúrgico deve ser sempre discutido com o paciente e com a família para que possamos atender o objetivo principal que é melhorar a qualidade de vida.<sup>42</sup> Tumores muito grandes ou com efeito de massa geralmente provocam muitos sintomas neurológicos e, dessa forma, apresentam uma melhora importante dos sintomas com a ressecção cirúrgica que diminui dramaticamente o efeito de massa. Por outro lado, lesões infiltrativas, profundas e que modificam a anatomia são potenciais para piora neurológica pós operatória, devido à ressecção de áreas anatômicas funcionais.

Dessa forma, o objetivo cirúrgico é a ressecção mais ampla possível com preservação máxima das funções neurológicas. Exames funcionais pré-operatórios, ressonância transoperatória e cirurgia guiada por fluorescência com ácido 5-aminolevulínico ajudam a definir os limites da ressecção com o objetivo de preservar a função.<sup>56</sup> Além disso, técnicas de estimulação elétrica direta ao tecido cerebral estão cada vez mais sendo utilizadas no transoperatório. Os pacientes são acordados após a craniotomia e estímulos elétricos são realizados diretamente ao tecido cerebral. Esse estímulo inativa a área estimulada, assim, se o paciente apresenta déficit neurológico durante a estimulação, aquela área é funcional e deve ser mantida. Esse método possibilita a realização de uma ressecção baseada em limites funcionais, reduzindo expressivamente o risco de déficit neurológico.<sup>57,58</sup> Além de permitir o aumento da extensão da cirurgia devido a segurança em ressecar áreas que não apresentam alterações ao estímulo.<sup>58,59</sup> O mapeamento cerebral intra-operatório com o paciente acordado é especialmente importante para preservação de funções complexas como a linguagem.<sup>60</sup>

A recidiva pós cirúrgica e pós tratamento adjuvante ocorre na maioria dos gliomas. Pacientes com recidiva após cirurgia e radioterapia podem ser tratados com quimioterapia, reoperação,

braquiterapia ou outra terapia adjuvante. Sempre que possível e dependendo das condições do paciente, a reoperação deve ter a primeira opção.<sup>42</sup>

## 6. Prognóstico e Sobrevida

Os fatores que interferem no prognóstico dos gliomas são idade, status funcional, localização, histologia, graduação, genótipo do tumor e extensão da ressecção. O prognóstico é inversamente proporcional ao grau da lesão.<sup>3</sup> Os astrocitomas grau I quando em localização favorável podem ser curados com cirurgia. Os astrocitomas pilocítico (grau I) apresentam uma taxa de sobrevida em 10 anos de 96%.<sup>10</sup>

A sobrevida média nos gliomas grau II é de 5,6 anos.<sup>10</sup> Dentre os tumores grau II, as lesões mais comuns (astrocíticas) são as que apresentam o prognóstico mais reservado. Em geral, tumores com componente oligodendroglial têm um prognóstico melhor quando comparado com um componente astrocítico.<sup>1,9,10</sup> A sobrevida nos oligodendrogliomas grau II é de 11,6 anos.<sup>10</sup> As taxas de sobrevida em 2 anos são de 70% nos astrocitomas de baixo grau, 70 % nos oligoastrocitomas de baixo grau, 85% nos oligodendrogliomas de baixo grau e 86% nos ependimomas de baixo grau.<sup>9</sup>

Nos gliomas grau III, a sobrevida média é de 1,6 anos.<sup>10</sup> Assim como nos gliomas grau II, o componente oligodendroglial nos gliomas grau III apresenta um prognóstico melhor em relação ao componente astrocítico.<sup>1,9,10</sup> A média de sobrevida nos oligodendrogliomas anaplásicos (grau III) é de 3,5 anos.<sup>10</sup> As taxas de sobrevida em dois anos nos gliomas grau III é de 28% nos astrocitomas anaplásicos, 52% nos oligodendrogliomas anaplásicos, 41% nos oligoastrocitomas anaplásicos e 46% nos ependimomas anaplásicos.<sup>9</sup>

Os glioblastomas são os tumores mais agressivos e apresentam uma sobrevida média de 0,4 anos.<sup>10</sup> A taxa de sobrevida em 5 anos nesses tumores é menor que 3%.<sup>2</sup> Nos glioblastomas, a idade mais velha parece ser o maior preditor para prognóstico ruim.<sup>1,2</sup> Um estudo populacional observou que a taxa de sobrevida foi inversamente proporcional a idade: 8,8 meses em pacientes com menos de 50 anos e 1,6 meses em pacientes com mais de 80 anos.<sup>10</sup> Outro fator muito relacionado ao prognóstico é o status funcional (Karnofsky) no momento do diagnóstico.<sup>1</sup> A quimioterapia com temozolomide parece aumentar discretamente a sobrevida de pacientes com glioblastoma em relação a radioterapia isolada.<sup>1,9</sup>

A ressecção da lesão é um fator relacionado à melhora do prognóstico em todos os tipos de gliomas. A cirurgia é curativa apenas nos gliomas grau I, mas a ressecção ampla melhora muito

o prognóstico e sobrevida dos gliomas grau II e III e também é fator prognóstico favorável mesmo nos glioblastomas.<sup>1,42</sup>

## 7. Anatomia Funcional da Linguagem

Um das funções mais complexas e frequentemente afetadas pelos gliomas é a função da linguagem. Como esses tumores são infiltrativos e apresentam um crescimento lento, eles alteram a anatomia cerebral gradualmente. Além disso, uma vez que esse processo ocorre lentamente, à medida que as regiões afetadas pelo tumor tornam-se inoperantes, outras regiões assumem a função. Esse mecanismo é denominado plasticidade cerebral e é bastante frequente nos gliomas. É por esse motivo que, muitas vezes, pacientes com tumores extensos em áreas ditas como eloquentes não apresentam qualquer déficit neurológico. Dessa forma, a anatomia funcional da linguagem, que já é complexa, altera-se substancialmente nos gliomas. O entendimento dessa anatomia funcional é de fundamental importância no tratamento cirúrgico dessas lesões.

A tentativa de correlacionar anatomia e função cerebral já ocorre há pelo menos 200 anos, desde que a teoria da frenologia foi desenvolvida.<sup>61</sup> Nesse período, utilizava-se a correlação entre as manifestações neurológicas e a localização da lesão cerebral. Imaginava-se que o cérebro era um agregado de funções específicas topograficamente localizadas. Baseado nesses princípios, Pierre Paul Broca publicou em 1861 seus achados sobre a “área da fala”. Nessa publicação, ele relata a autópsia de um paciente que havia apresentado afasia de expressão e foram encontradas lesões no lobo frontal inferior próximo ao sulco lateral.<sup>62</sup> Essa região ficou mundialmente conhecida como a área de Broca. Em 1870, o neurologista Eduard Hitzig e o anatomista Gustav Frisch estimularam eletricamente o cérebro de um cão e observaram que o estímulo de diferentes regiões corticais ocasionava contrações em partes específicas do corpo.<sup>63</sup> Eles foram os pioneiros a localizar funções cerebrais através de estimulação cortical direta. Em 1874, Carl Wernicke publicou o trabalho “The aphasic symptom complex: a psychological study from an anatomical basis” no qual ele observou que déficits de linguagem eram possíveis sem lesões na área de Broca. Ele observou déficit de compreensão da linguagem relacionados a lesão na região posterior do giro temporal superior.<sup>64</sup> Ainda hoje, a afasia sensitiva ou afasia fluente é denominada afasia de Wernicke. John Hughlings Jackson também estudou o córtex cerebral correlacionando observação clínica e autópsia, mas ele foi um dos primeiros a criticar a simples correlação clínica anatômica e defender a teoria holística. Essa teoria considerou que a

localização da lesão nem sempre indica a localização da função, pois uma lesão cerebral pode causar sintomas positivos, afetando outras áreas. Além disso, lesões diferentes, na mesma localização, podem causar sintomas diferentes, dependendo da etiologia e tempo de progressão. Outro ponto levantado foi que deveriam existir várias regiões interconectadas envolvidas em cada função.<sup>65</sup> Em 1881, Exner relatou, baseado na correlação clínica com autópsia, a existência de uma área relacionada com a escrita local localizada no giro frontal médio.<sup>66</sup>

Jules Déjerine foi o primeiro a descrever o quadro de alexia pura em 1892. Essa síndrome é caracterizada por alexia sem agrafia. Os indivíduos apresentam dificuldades severas em ler, mas outros aspectos da linguagem como escrever, nomear, falar, repetir e compreender estão preservados. Na maioria dos casos, essa síndrome se apresenta com hemianopsia e distúrbio de nomeação de cores.<sup>67</sup> Déjerine concluiu que o mecanismo patológico seria uma disfunção na conexão entre o córtex visual e áreas da linguagem, antecipando a teoria de desconexão que foi defendida por Geschwind seis décadas mais tarde.

Em 1909, Korbinian Brodmann dividiu o córtex cerebral em 52 regiões baseado em vários critérios como anatomia, histologia e função. A área de Brodmann 44 e 45 estão sobrepostas à área de Broca, enquanto partes das áreas 22, 41 e 42 correspondem à área de Wernicke.<sup>68</sup>

Wilder Penfield foi um neurocirurgião que utilizou estimulação elétrica durante a cirurgia para definir áreas corticais funcionais e conseguiu reduzir déficits pós operatórios. Ele utilizou os achados da estimulação cerebral para criar um mapa do córtex motor e sensitivo. Esse mapa é representado como um homúnculo cortical que tem formas do corpo humano representadas sobre córtex motor e sensitivo.<sup>69</sup>

Em 1965, Geschwind recriou as teorias associativistas baseado nas síndromes de desconexão. O conceito de que cada função tem uma localização única e específica foi abandonado e substituído pelo conceito de rede, composta pela interação entre múltiplos epicentros funcionais cruciais regulados por áreas moduladoras.<sup>70</sup>

Atualmente, a estimulação cortical e subcortical intra-operatória, com o paciente acordado, está sendo cada vez mais utilizada no tratamento dos gliomas. Diversos estudos baseados nessas cirurgias nos possibilitaram observar que muitas das áreas consideradas eloquentes, como a área de Broca e a área de Wernicke, podem frequentemente ser ressecadas sem que ocorra déficit neurológico.<sup>57,71</sup> Ao passo que, outras regiões corticais foram relacionadas a aspectos da linguagem e parecem fazer parte de um complexo de várias redes que se conectam. Como, por exemplo, o córtex ventral pré-motor relacionado a função motora da fala ao invés da área de Broca ou uma região do giro frontal médio e inferior relacionadas relacionada à anomia e

parafasia no lugar da área de Wernicke.<sup>71</sup> Outras áreas corticais também foram identificadas pela estimulação cortical que estão relacionadas com o reconhecimento visual da forma de objetos ou da forma das palavras. Essas áreas apresentam correlação com o início do processo da linguagem quando ele começa através do estímulo visual.<sup>72</sup> Outra questão interessante que vem sendo discutida é o papel na linguagem de regiões que sempre foram supostas como tendo uma função puramente motora, como o cerebelo.<sup>73,74</sup>

Além disso, o uso da estimulação não apenas do córtex, mas a nível subcortical permitiu a descoberta de uma rede de fascículos e tratos que organizam a função da linguagem através da conexão entre diferentes áreas. Esses fascículos estão relacionados a diferentes aspectos da linguagem e se encontram em uma via comum.<sup>60,75</sup> Como por exemplo, o fascículo longitudinal superior que serve de substrato para a via fonológica ou o fascículo fronto-occipital inferior que compõe a via semântica.<sup>76</sup> Outros tratos também foram recentemente relacionados à linguagem como o trato fronto-estriatal e trato frontal aslant.<sup>77,78</sup>

Dessa forma, a estimulação cerebral direta com o paciente acordado reduz o risco de déficit pós operatório,<sup>79</sup> possibilita a participação do paciente na decisão dos déficits toleráveis e aumenta a extensão da ressecção.<sup>59</sup> Além disso, esse estudo é uma ferramenta única para compreender o substrato anatômico da linguagem.<sup>60</sup>

## **OBJETIVOS**

O objetivo desta dissertação de mestrado é descrever a anatomia microcirúrgica das áreas cerebrais relacionadas à linguagem baseado nos novos conceitos de anatomia funcional.

Objetivos primários:

1. Descrever a anatomia funcional da linguagem.
2. Comparar as áreas clássicas da linguagem com as regiões recentemente estudadas a nível cortical e subcortical.
3. Analisar o papel da área de Broca na função da linguagem

Objetivo secundário:

1. Oferecer um guia anatômico para a ressecção de tumores infiltrativos do sistema nervoso central como os gliomas baseado em limites funcionais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol.* 2014 Jul;16(7):896-913.
2. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol.* 2005 Jan;109(1):93-108.
3. Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol.* 2017 Aug 31.
4. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol.* 2016 Oct 1;18(suppl\_5):v1-v75.
5. Gittleman HR, Ostrom QT, Rouse CD, et al. Trends in central nervous system tumor incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000 to 2010. *Cancer.* 2015 Jan 1;121(1):102-12.
6. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, et al. Epidemiology of gliomas. *Cancer Treat Res.* 2015;163:1-14.
7. Baldi I, Gruber A, Alioum A, et al. Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000-2007. *Neuro Oncol.* 2011 Dec;13(12):1370-8.
8. Wöhrer A, Waldhör T, Heinzl H, et al. The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry. *J Neurooncol.* 2009 Dec;95(3):401-411.
9. Ho VK, Reijneveld JC, Enting RH, et al. Changing incidence and improved survival of gliomas. *Eur J Cancer.* 2014 Sep;50(13):2309-18.
10. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005 Jun;64(6):479-89.
11. Miranda-Filho A, Piñeros M, Soerjomataram I, et al. Cancers of the brain and CNS: global patterns and trends in incidence. *Neuro Oncol.* 2017 Feb 1;19(2):270-280.
12. Leece R, Xu J, Ostrom QT, et al. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003-2007. *Neuro Oncol.* 2017 Oct 19;19(11):1553-1564.
13. INCA disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>
14. Torres LF, Almeida R, Avila S, et al. Brain tumours in south Brazil: a retrospective study of 438 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 1990 Sep;48(3):279-85.
15. Monteiro GT, Koifman S. Brain tumors mortality in Brazil, 1980-1998. *Cad Saude Publica.*

2003 Jul-Aug;19(4):1139-51.

16. Piñeros M, Sierra MS, Izarzugaza MI, et al. Descriptive epidemiology of brain and central nervous system cancers in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016 Sep;44 Suppl 1:S141-S149.

17. Torres LF, Jacob GV, Reis-Filho JS, de Noronha L. Primary pediatric tumours of the central nervous system. Anatomopathological study of 623 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 1997 Dec;55(4):795-800.

18. Deltour I, Auvinen A, Feychting M, et al. Mobile phone use and incidence of glioma in the Nordic countries 1979-2008: consistency check. *Epidemiology.* 2012 Mar;23(2):301-7.

19. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-20.

20. Bailey P, Cushing H. A Classification of the Glioma Group on a Histogenetic Basis With a Correlated Study of Prognosis. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1926

21. Kernohan JW, Mabon RF, et al. A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949 Feb 2;24(3):71-5.

22. Burger PC, Vogel FC. *Surgical Pathology of the Central Nervous System and its Coverings*, 2<sup>nd</sup> edn. New York, NY: John Wiley and Sons; 1982; 226-66.

23. Ringertz N. Grading of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1950; 27: 51-64.

24. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The WHO classification of brain tumors. *Brain Pathol.* 1993; 3:255-68.

25. Zulch KJ. *Histological Typing of Tumors of the Central Nervous System*. Geneva: World Health Organization; 1979.

26. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, et al. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer.* 1988 Nov 15;62(10):2152-65.

27. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007 Aug;114(2):97-109.

28. Rickert CH, Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Childs Nerv Syst.* 2001 Sep;17(9):503-11.

29. Dean BL, Drayer BP, Bird CR, et al. Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology*. 1990 Feb;174(2):411-5.
30. Xie T, Chen X, Fang J, et al. Textural features of dynamic contrast-enhanced MRI derived model-free and model-based parameter maps in glioma grading. *J Magn Reson Imaging*. 2017 Aug 28.
31. Delgado AF, Fahlström M, Nilsson M, et al. Diffusion Kurtosis Imaging of Gliomas Grades II and III – A Study of Perilesional Tumor Infiltration, Tumor Grades and Subtypes at Clinical Presentation. *Radiol Oncol*. 2017 Feb 15;51(2):121-129.
32. Jiang L, Xiao CY, Xu Q, et al. Analysis of DTI-Derived Tensor Metrics in Differential Diagnosis between Low-grade and High-grade Gliomas. *Front Aging Neurosci*. 2017 Aug 8;9:271.
33. Gupta PK, Saini J, Sahoo P, et al. Role of Dynamic Contrast-Enhanced Perfusion Magnetic Resonance Imaging in Grading of Pediatric Brain Tumors on 3T. *Pediatr Neurosurg*. 2017;52(5):298-305.
34. Anselmi M, Catalucci A, Felli V, et al. Diagnostic accuracy of proton magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted imaging in brain gliomas follow-up: a single institutional experience. *Neuroradiol J*. 2017 Jun;30(3):240-252.
35. Mullen KM, Huang RY. An Update on the Approach to the Imaging of Brain Tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Jul;17(7):53.
36. Karegowda LH, Kadavigere R, Shenoy PM, et al. Efficacy of Perfusion Computed Tomography (PCT) in Differentiating High-Grade Gliomas from Low Grade Gliomas, Lymphomas, Metastases and Abscess. *J Clin Diagn Res*. 2017 May;11(5):TC28-TC33.
37. Caravan I, Ciortea CA, Contis A, Lebovici A. Diagnostic value of apparent diffusion coefficient in differentiating between high-grade gliomas and brain metastases. *Acta Radiol*. 2017 Jan 1:284185117727787.
38. Yoon RG, Kim HS, Koh MJ, et al. Differentiation of Recurrent Glioblastoma from Delayed Radiation Necrosis by Using Voxel-based Multiparametric Analysis of MR Imaging Data. *Radiology*. 2017 Oct;285(1):206-213.

39. Bakas S, Akbari H, Sotiras A, et al. Advancing The Cancer Genome Atlas glioma MRI collections with expert segmentation labels and radiomic features. *Sci Data*. 2017 Sep 5;4:170117.
40. Lasocki A, Gaillard F, Tacey M, et al. Morphologic patterns of noncontrast-enhancing tumor in glioblastoma correlate with IDH1 mutation status and patientsurvival. *J Clin Neurosci*. 2017 Oct 5. pii: S0967-5868(17)30760-9.
41. Smits M, van den Bent MJ. Imaging Correlates of Adult Glioma Genotypes. *Radiology*. 2017 Aug;284(2):316-331.
42. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):e315-e329.
43. Reis GF, Tihan T. Therapeutic targets in pilocytic astrocytoma based on genetic analysis. *Semin Pediatr Neurol*. 2015 Mar;22(1):23-7.
44. Nair AG, Pathak RS, Iyer VR, Gandhi RA. Optic nerve glioma: an update. *Int Ophthalmol*. 2014 Aug;34(4):999-1005.
45. Franz DN, Agricola K, Mays M, et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma: 5-year final analysis. *Ann Neurol*. 2015 Dec;78(6):929-38.
46. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1124-33.
47. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol*. 2014 Aug;15(9):e395-403.
48. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 20;31(3):337-43.
49. Bell JC, Ilkow CS. A Viro-Immunotherapy Triple Play for the Treatment of Glioblastoma. *Cancer Cell*. 2017 Aug 14;32(2):133-134.
50. Brown MC, Holl EK, Boczkowski D, et al. Cancer immunotherapy with recombinant poliovirus induces IFN-dominant activation of dendriticcells and tumor antigen-specific CTLs. *Sci Transl Med*. 2017 Sep 20;9(408).

51. Gardeck AM, Sheehan J, Low WC. Immune and viral therapies for malignant primary brain tumors. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Apr;17(4):457-474.
52. Lowenstein PR, Castro MG. Evolutionary basis of a new gene- and immune-therapeutic approach for the treatment of malignant brain tumors: from mice to clinical trials for glioma patients. *Clin Immunol*. 2017 Jul 15. pii: S1521-6616(17)30535-1.
53. Zhao S, Zhao ZJ, He HY, et al. The roles of ING5 in gliomas: a good marker for tumorigenesis and a potential target for genetherapy. *Oncotarget*. 2017 May 11;8(34):56558-56568.
54. Kreth FW, Muacevic A, Medele R, et al. The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumours—a prospective study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(6):539-45; discussion 545-6.
55. Williams M, Treasure P, Greenberg D, et al. Surgeon volume and 30 day mortality for brain tumours in England. *Br J Cancer*. 2016 Nov 22;115(11):1379-1382.
56. Reyns N, Leroy HA, Delmaire C, et al. Intraoperative MRI for the management of brain lesions adjacent to eloquent areas. *Neurochirurgie*. 2017 Jun;63(3):181-188.
57. Duffau H, Capelle L, Denvil D, et al. Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Jul;74(7):901-7.
58. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2559-65.
59. De Benedictis A, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake mapping optimizes the extent of resection for low-grade gliomas in eloquent areas. *Neurosurgery*. 2010 Jun;66(6):1074-84.
60. Duffau H, Moritz-Gasser S, Mandonnet E. A re-examination of neural basis of language processing: proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain Lang*. 2014 Apr;131:1-10.
61. Gall FJ, Spurzheim JC. Anatomie et Physiologie du systeme nerveux en general, et du cerveau en particulier. Paris: Schoell, 1810-19.

62. Broca P. Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche de cerveau. *Bull Soc Anthropol.* 1861; 2. 235-8 and 301-21.
63. Fritsch G, Hitzig E. Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns *Archiv fuer Anatomie. Physiologie und wissenschaftliche Medicine.* 1870; 37: 300-32.
64. Wernicke C. *Der Aphasische Symptomencomplex. Ein psychologische studie auf anatomischer Basis.* Breslau: Cohn & Weigert, 1874.
65. Jackson JH. Remarks on dissolution of the nervous system as exemplified by certain post-epileptic conditions. *Medical Press and Circular.* 1881; 35: 399-402.
66. Exner S. *Untersuchungen über die Localization der Functionen in der Grosshirnrinde des Menschen.* Wien: Wilhelm Braumu" ller, 1881.
67. Dejerine J. Contribution a l'étude anatomo-pathologique et clinique des différentes variétés de cécité -verbale. *Mémoires de la Société de Biologie.* 1892; 44: 61-90.
68. Brodmann K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Gro hirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues.* Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth; 1909.
69. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain.* 1937; 60 (4): 389-443.
70. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. I. *Brain.* 1965 Jun;88(2):237-94.
71. Tate MC, Herbet G, Moritz-Gasser S, Tate JE, Duffau H. Probabilistic map of critical functional regions of the human cerebral cortex: Broca's area revisited. *Brain.* 2014 Oct;137(Pt 10):2773-82.
72. Mandonnet E, Gatignol P, Duffau H. Evidence for an occipito-temporal tract underlying visual recognition in picture naming. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009 Sep;111(7):601-5.73.
73. Mariën P, Ackermann H, Adamaszek M, et al. Consensus paper: Language and the cerebellum: an ongoing enigma. *Cerebellum.* 2014 Jun;13(3):386-410.

74. van Baarsen KM, Grotenhuis JA. The anatomical substrate of cerebellar mutism. *Med Hypotheses*. 2014 Jun;82(6):774-80.
75. Sarubbo S, De Benedictis A, Milani P, et al. The course and the anatomo-functional relationships of the optic radiation: a combined study with 'post mortem' dissections and 'in vivo' direct electrical mapping. *J Anat*. 2015 Jan;226(1):47-59.
76. Duffau H. Stimulation mapping of white matter tracts to study brain functional connectivity. *Nat Rev Neurol*. 2015 May;11(5):255-65.
77. Broce I, Bernal B, Altman N, et al. Fiber tracking of the frontal aslant tract and subcomponents of the arcuate fasciculus in 5-8-year-olds: Relation to speech and language function. *Brain Lang*. 2015 Oct;149:66-76.
78. Kinoshita M, de Champfleury NM, Deverdun J, et al. Role of fronto-striatal tract and frontal aslant tract in movement and speech: an axonal mapping study. *Brain Struct Funct*. 2015 Nov;220(6):3399-412.
79. Duffau H, Moritz-Gasser S, Gatignol P. Functional outcome after language mapping for insular World Health Organization Grade II gliomas in the dominant hemisphere: experience with 24 patients. *Neurosurg Focus*. 2009 Aug;27(2):E7.