

# 脑胶质瘤外科手术的进步

杨学军

【关键词】 神经胶质瘤； 神经外科手术； 综述

【Key words】 Glioma; Neurosurgical procedures; Review

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2012.06.001

## Advance in glioma surgery

YANG Xue-jun

Department of Neurosurgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China (Email: ydenny@yahoo.com)

尽管单纯的外科干预还不能治愈弥漫浸润性胶质瘤,但在临床处理原则中,手术通常是恶性胶质瘤起始和主要的治疗步骤。在前瞻性随机临床试验尚不充分的情况下,弥漫性胶质瘤切除程度与患者生存期获益的评估主要依赖于回顾性临床数据分析。现有证据表明,广泛的手术切除可以延长高级别肿瘤患者的生存预期。外科治疗不仅可以明确组织病理学和分子病理学诊断、减少肿瘤细胞负荷、降低颅内压、缓解神经功能障碍,还可以为制定和实施辅助放化疗方案创造有利条件。因此,外科处理对胶质瘤治疗的意义是肯定的<sup>[1]</sup>。

神经影像学的发展和显微神经外科技术对胶质瘤的外科治疗功不可没。头部 CT 和 MRI 扫描技术的应用提升了胶质瘤术前临床诊断水平,并通过肿瘤及其与脑结构解剖细节的显示帮助术前决策。显微神经外科技术,以脑沟、脑回为边界,沿肿瘤边缘白质纤维束走向行解剖性切除,提高了胶质瘤手术的切除程度和安全性。但胶质瘤常弥漫浸润性累及脑功能区及深部结构。单靠头部 CT 和 MRI 常规扫描,不能提供肿瘤代谢及对脑功能结构影响的信息,对深层次颅内病变的精确空间定位也有困难,影响了对累及脑功能区及脑深部肿瘤实现手术切除的效果<sup>[2]</sup>。

从 20 世纪末开始,脑胶质瘤进入了影像引导及神经功能引导的手术时代。多模态三维影像融合

与神经导航、神经电生理监测与唤醒麻醉手术,以及术中实时成像等技术,综合应用于脑胶质瘤的手术切除,带来了手术策略的革新,也真正实现了对肿瘤实施最大限度的安全切除。

### 一、多模态影像融合与三维手术计划及神经导航

近十年来恶性胶质瘤手术治疗的进步,脑成像技术的发展是不可或缺的重要促进因素。基于 MRI 的水扩散定量技术,包括表观扩散系数(ADC)、部分各向异性(FA)、扩散张量成像(DTI),以及脑血容量(CBV)和多体素磁共振波谱(MRS)分析可以帮助神经外科医师术前更好地确定手术切除的预计靶标。功能磁共振成像(fMRI)帮助术者预判肿瘤对重要脑区及深部结构的功能影响,为实现对肿瘤最大限度的安全切除和最小限度的神经功能损伤提供重要的信息。在 MRI 检查的同时,完成相应的功能任务,通过血氧水平依赖的功能磁共振成像(BOLD-fMRI),我们可以判断患者运动、感觉、语言和视觉皮质区功能。这些重要的脑功能区存在生理性的个体差异,在病理情况下,肿瘤可以扭曲或破坏脑功能结构抑或重塑神经功能。DTI 依赖于部分各向异性来测量沿白质纤维束的水扩散的方向性,并产生三维图像直观显示皮质脊髓束、弓状束、视放射等白质内的关键纤维束,还可以反映肿瘤对纤维束的压迫、推移或破坏,成为评价肿瘤累及白质纤维束的一种可靠方法<sup>[2-3]</sup>。

医学图像的三维可视化技术克服了二维影像难以对肿瘤进行精确空间定位的缺陷。在三维影

作者单位: 300052 天津医科大学总医院神经外科, Email: ydenny@yahoo.com

像上,我们可以将肿瘤影像,颅内动、静脉系统,相关脑功能区的位置,肿瘤与神经纤维束的毗邻关系多模态融合在一起。不仅 MRI 信息能够实现三维融合,而且还可以将 PET-CT 所提示的代谢影像进行同步融合。PET-CT 能够良好地反映胶质瘤代谢的不均一性,且可发现低级别胶质瘤中的较小间变病灶,这对引导手术切除及组织活检都十分重要。PET-CT 还有助于描绘胶质瘤浸润延伸的轮廓。研究表明, MRI 增强所显示的肿瘤体积可比  $^{11}\text{C}$ -蛋氨酸 ( $^{11}\text{C}$ -Met)PET 所显示的肿瘤体积要小。有些病例其 PET-CT 显示病损可延伸至脑功能区,但 MRI 增强结果并不与之匹配,提示术者必须重新考虑手术策略<sup>[2-3]</sup>。

计算机所创建的三维立体的虚拟现实环境,可以帮助神经外科医师术前制定手术计划,三维可视化定位拟切除的肿瘤靶标并选择最适宜的切除方式。在胶质瘤的手术切除过程中,术者虽然可以通过肿瘤的血管分布、色泽和质地对肿瘤切除范围进行判断,但肿瘤与水肿白质的分界并不清晰。而多模态三维神经导航技术在胶质瘤切除术中提高了外科医师接近和切除病灶,尤其是皮质下病灶的能力。由于神经外科医师可以在术中获得交互式动态信息反馈,在三维影像引导下,更好地实现了胶质瘤手术的微创理念<sup>[3]</sup>。但由于神经导航系统是以术前 MRI 影像资料为基础的,所以交互式信息反馈并不能反映术中实时的影像。由于硬脑膜的开放、脑脊液的流失、病灶的切除所造成的脑漂移降低了这项技术的可靠性。

## 二、实时成像

多模态影像三维融合技术阐明了实施胶质瘤手术所需的脑解剖和脑功能信息。这些信息如能联合术中的肿瘤实时影像,将会为外科医师提供术中实时指引的有力方法。术中磁共振成像 (iMRI) 在此方面显示了明显的优势。目前,全世界大约有百余家医疗中心已经应用了这项最新技术。由于能够在术中对患者进行 MRI 扫描,术者可以根据扫描结果,分析肿瘤切除程度及潜在的神经功能影响,并判定是否需要继续切除。iMRI 克服了应用术前影像学资料进行神经导航容易出现脑漂移的缺陷,对术中肿瘤切除程度的判断有了更加客观的影像学证据,还可以早期发现术中并发症,如出血、脑室梗阻和脑缺血,并及时予以处理<sup>[3]</sup>。

在胶质瘤显微外科手术中,术中超声与神经导航系统整合,可以对肿瘤、邻近的脑室和肿瘤外周血管进行较好的定位和呈现,显示脑肿瘤的实时影像,引导手术切除。术中超声与 iMRI 比较,还具有设备费用低廉、使用灵巧方便、检查时间短、污染机会少等优点<sup>[4]</sup>。

在恶性胶质瘤的手术切除过程中应用荧光引导技术也能提高恶性胶质瘤肉眼下的全切除率。这一技术需要患者口服一种非荧光前体药物 5-氨基乙酰丙酸 (5-ALA)。在脑组织中,5-氨基乙酰丙酸通过血红蛋白合成途径代谢成带荧光的原卟啉 IX (PpIX)。由于胶质瘤中血-脑屏障破坏、肿瘤新生血管及肿瘤细胞过表达膜转运蛋白,促使肿瘤组织摄取更多的 5-氨基乙酰丙酸,肿瘤细胞中参与血红蛋白合成酶类表达变化,这些因素促进了原卟啉 IX 在高级别胶质瘤中的积聚;正常脑组织中原卟啉 IX 表达极低。借助于发射 400 nm 波长蓝光的手术显微镜,可以看到脑组织是蓝色的,肿瘤是红色的,增加了肿瘤与脑组织间的对比,利于术中对肿瘤的识别和切除。据 III 期临床研究报告,运用荧光引导切除肿瘤的患者具有更长的无进展生存期 (FPS)。为了评价应用荧光引导的手术切除效果,尚需要努力开展随机、对照、多中心临床研究<sup>[4]</sup>。

## 三、术中神经电生理监测及唤醒麻醉术

神经电生理监测技术是术中脑功能区定位技术的金标准。综合唤醒麻醉、术中感觉运动诱发电位监测、术中皮质电刺激与皮质下电刺激等电生理学技术,在术中标记脑功能图 (brain mapping), 实现在脑胶质瘤切除术中皮质及皮质下功能通路的精确定位和实时保护<sup>[5]</sup>。

唤醒麻醉术是在脑肿瘤切除术中对较高级神经功能进行实时监测的重要匹配手段,主要用于确定脑语言区的位置,也可定位运动区和感觉区。在肿瘤极为靠近脑功能区的病例中,肿瘤切除方式和范围对保存重要神经功能极为关键。在唤醒麻醉术中,麻醉师需要在患者清醒状态下,既要使患者情绪稳定和感觉舒适,又须保证与患者进行充分交流,完成脑功能区的定位。

术中神经功能监测已被证明对保留神经功能完整及增加肿瘤的切除两方面均有帮助。目前我国主要的神经外科中心均已开展神经电生理监测及术中唤醒麻醉工作,本刊介绍了部分医疗单位的

临床经验和规范<sup>[3,5-8]</sup>。

#### 四、基于外科手术的局部治疗

胶质瘤的局部治疗需要在手术干预下完成。神经外科医师不仅要完成肿瘤切除手术,还要执行附加的局部治疗计划。

近距离放射治疗可以通过立体定向的方法单独实施,也可以与显微外科手术组合使用。对于重要脑功能区的肿瘤,手术切除结合间质放射治疗已被证明是控制肿瘤的有效方法,可使患者无进展生存期和总生存期延长,并可有效保护神经功能的完整性。近距离放射治疗具有良好的放射生物学特性,不妨碍后续的外放射治疗,在肿瘤复发/进展过程中依然有效,且无增加放射治疗并发症的风险<sup>[4]</sup>。

局部植入包载化疗药物的缓释膜片,能够持续在肿瘤内保持较高的药物浓度。卡莫司汀缓释植入膜片(gliadel)在肿瘤切除完毕后,植入手术残腔表面,可以在3周内局部缓慢释放卡莫司汀,作为外科手术的附加治疗手段已应用于新发或复发的高级别胶质瘤。不过,目前的研究数据表明卡莫司汀缓释植入膜片与其他综合治疗措施联合应用,仅能略延长胶质母细胞瘤患者的生存期<sup>[1]</sup>。

对流增强给药(CED)技术可以提高局部治疗药物的渗透深度。神经外科医师需要通过手术将导管植入脑实质,以注射泵建立外部压力梯度,持续将药物输入,使治疗药物大范围地分布到周围脑组织中。最初的临床试验结果表明,颅内的对流增强给药治疗对于复发性胶质母细胞瘤是一种安全、可行的治疗方案<sup>[1]</sup>。

预计在未来十年内,纳米技术也将会极大地推进恶性胶质瘤的局部外科治疗。纳米粒子不仅可以结合多种治疗性药物,还可以修饰脑肿瘤特异性抗体,通过全身或局部给药途径,运送到肿瘤组织而发挥其治疗作用。通过MRI等手段对纳米粒子进行成像,将会在治疗药物的传递和治疗随访方面提供详细信息<sup>[1]</sup>。

虽然胶质瘤手术治疗技术有了显著的进步,但神经外科医师在进行手术决策时仍须具体分析患者年龄、身体条件及神经功能状态,肿瘤位置、大

小,脑功能受累范围、手术和非手术风险等因素,以及组织病理学和分子病理学标志所提示的肿瘤生物学特性和预后预计,个体化的决定手术策略。尽管扩大的肿瘤切除能使患者额外受益,我们依然不能低估手术致残的风险。任何与手术相关的严重致残都可能会延迟启动术后辅助放疗和药物化疗,仍然是对患者额外的伤害,使预后恶化。我们必须强调:没有什么技术可以取代神经外科医师对大脑解剖结构的精确了解;没有什么技术可以替代神经外科医师对治疗原则的把握;也没有技术可以替代神经外科医师对患者治疗作出个体化的综合决断。

#### 参 考 文 献

- [1] Moliterno JA, Patel TR, Piepmeier JM. Neurosurgical approach. *Cancer J*, 2012, 18:20-25.
- [2] Zhao Y, Sun J, Yang XJ. The application and progress of multimodality image fusion in neurosurgery. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:645-650. [赵岩, 孙健, 杨学军. 多模态影像融合技术在神经外科的应用及进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:645-650.]
- [3] Yu SP, Sun J, Yu K, et al. Preliminary application of intraoperative magnetic resonance imaging combined with neuronavigation in glioma surgery. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:669-674. [于圣平, 孙健, 俞凯, 等. 多模态多维影像融合技术在脑胶质瘤手术中的应用. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:669-674.]
- [4] Vranic A. New developments in surgery of malignant gliomas. *Radiol Oncol*, 2011, 45:159-165.
- [5] Wu JS, Xu G, Mao Y, et al. The clinical practice of intraoperative neurophysiological monitoring in Shanghai Huashan Hospital. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:660-668. [吴劲松, 许耿, 毛颖, 等. 华山医院术中神经电生理监测临床实践规范介绍. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:660-668.]
- [6] Wang DX, Peng K, Han RQ. Awake anesthesia for resection of gliomas located in eloquent brain. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:655-659. [王德祥, 彭昆, 韩如泉. 脑功能区胶质瘤手术术中唤醒麻醉技术. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:655-659.]
- [7] Wang WM, Bai HM, Li TD, et al. Intraoperative direct electrical stimulations of central nervous system during surgery resections of gliomas near eloquent areas. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:691-695. [王伟民, 白红民, 李天栋, 等. 术中直接皮质电刺激在功能区胶质瘤手术中的应用. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:691-695.]
- [8] Lu YT, Qi ST, Ouyang H, et al. Surgical and therapeutic strategy of recurrent malignant gliomas in intractable location. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:682-690. [陆云涛, 漆松涛, 欧阳辉, 等. 复发难治部位恶性胶质瘤的手术及治疗策略. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:682-690.]

(收稿日期:2012-12-01)