

脑胶质瘤术中定位技术的研究进展

彭 涛^{1,2} 综述 李定君¹ 审校

1. 泸州医学院附属医院神经外科, 四川 泸州 646000

2. 德阳市人民医院神经外科, 四川 德阳 618000

摘 要: 脑胶质瘤手术是否全切是其预后的主要影响因素之一, 新兴的术中定位技术飞速发展, 手术全切率明显提高。现采用 B 超精密型探头、能量多普勒和超声造影来准确定位胶质瘤边缘。术中 i-MRI 实时监测被公认为是目前术中定位最精确、可靠的神经导航术。其功能 MRI (f-MRI) 正成为胶质瘤术中辅助切除的新兴技术。而术中普遍采用 5-氨基酮戊酸介导的第二代光敏剂, 获得良好的定位效果。脑电生理及诱发电位等技术仍然作为基本的术中功能定位方式之一。随着采用多种手术方式定位的技术发展, 衍生出多功能神经外科手术间, 已在国内外建设和开展使用, 可对肿瘤及胶质瘤手术行术前、术中实时导航, 整体提高手术全切率效果, 虽设备成本巨大, 但将是未来发展的方向。本文对此加以综述。

关键词: 脑胶质瘤; 术中定位技术

脑胶质瘤是脑肿瘤中最常见的恶性肿瘤。研究显示, 影响胶质瘤患者的预后因素主要是患者年龄、组织学类型、KPS 评分与肿瘤切除范围。其中, 手术是否完全切除肿瘤 (扩大切除术) 是影响胶质瘤治疗效果的关键因素, 也是影响患者预后相关的第一要素^[1]。由于胶质瘤呈浸润性生长, 以往术前、术中无法准确定位, 因而手术难以达到完全切除, 术后复发率高, 生存时间短, 预后差。随着术中显微镜操作和神经外科导航技术的广泛应用, 手术全切率有所提高。尤其是近年术中定位新技术的不断发展和应用, 使术中能最大限度切除肿瘤并保护脑功能, 患者预后获得显著改善。现对术中定位技术总结归纳如下。

1 术中超声定位技术

1983 年, Voorhies^[2]就在术中应用 B 超以帮助皮层下肿瘤的定位。胶质瘤声像图多表现为强回声, 而周边水肿带多为低回声带。在低级别胶质瘤和脑转移瘤术中应用, 全切率可达 83.3%, 而在高级别胶质瘤 (III ~ IV 级) 术中应用仅达 15%, 效果并不理想^[3]。这是由于普通 B 超受凹凸不平的皮层影响, 常无法清晰显示水肿带和浸润区, 成像质量较差; 同时还受操作者、操作技术以及仪器本身的影响。目前, 随着 B 超精密型探头、能量多普勒和超声造影的发展和应用, 能鉴别胶质瘤边缘浸润性生长的新生微小血管, 用以定位胶质瘤边缘。何文等^[4]在胶质瘤术中注入六氟化硫微泡悬液 (B 超

造影剂), 结合高分辨率的探头及能量多普勒检查, 报告了 67 例胶质瘤手术治疗情况, 其中全切率 59.7%, 次全切率为 37.3%; 而对比组 60 例胶质瘤全切率为 43.0%, 次全切率为 47.0%。Kanno^[2]证实肿瘤边界明显回声强化, 其声学造影平均强度及上升斜率均明显高于周围正常组织, 而水肿带、坏死、囊变区和出血区无强化, 尤其对胶质瘤评价具有重要意义。Gerganov^[5]认为胶质瘤术中 B 超和术中 MRI 具有相同的定位效果。

2 CT、MRI 术中定位技术

CT 神经导航技术由 Robert 等^[6]首先报道, 主要依靠术前的 CT 平扫及其增强检查明确肿瘤范围, 但受开颅后脑脊液、脑组织移位影响, 其导航的精确性较差。近年, 术中实时 CT (iCT) 及 MRI (iMRI) 的应用, 从根本上解决了术中脑移位的问题。CT、MRI 不仅可应用于颅内肿瘤的术前定位, 同时随着 iCT、iMRI 的技术和设备的应用, 可完美结合术前和术中的影像资料, 正逐步成为脑胶质瘤全切手术的主要方式。由于 MRI 对于胶质瘤与脑组织的辨别能力优于 CT, i-MRI 实时监测, 更有效的提高胶质瘤的全切率, 被公认为是目前术中定位最精确、可靠的神经导航术。Hosoda^[7]报道 iCT 应用于低级别胶质瘤 (WHO II 级) 患者, 次全切除及全切率可达 73.9%。吴劲松等^[8]应用 iMRI 技术, 临床治疗 61 例胶质瘤患者, 56 例术中 iMRI 扫描发现有切除后肿瘤残存, 经 2 ~ 5 次 iMRI 扫描使肿瘤获

收稿日期: 2011-11-20; 修回日期: 2012-02-06

作者简介: 彭涛 (1971-) 男, 研究生, 副主任医师, 研究方向: 颅内胶质瘤

得全切除。近年,国外学者报道脑胶质瘤的功能区次全切和非功能区全切率可达到 94% ~ 99%,可明显延长高级别胶质瘤(III ~ IV 级)患者平均生存时间^[9]。

当前,应用功能 MRI (f-MRI) 可无创性显示肿瘤与功能区的关系,其时间及空间分辨率较高,有助于选择最佳的手术方案或路径。主要依靠血氧水平依赖(blood oxygen leveldependent, BOLD)技术,利用含氧和缺氧血红蛋白之间的天然对比,在各种指令性行为活动或感官刺激激发相应的脑皮质功能域并显影,实现术前对功能区的定位,可有效减少功能损伤。Foki 等^[10]采用术前 BOLD-fMRI 综合分析岛盖部病变,准确勾画出胶质瘤与脑功能区的位置和关系,可避免术后发生永久性运动和语言障碍。

而在扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)基础上发展的磁共振新技术—扩散张量图像技术(DTI),能检测到水分子在三维空间弥散方向和弥散程度,可精确研究脑白质纤维走向并能显示脑白质结构的细微变化,可有效地显示语言、运动、视放射等及其神经束,并通过与预测值对比计算出肿瘤浸润指数(tumor infiltration index, TII),显示肿瘤对周边白质的浸润状况,成为胶质瘤术中辅助定位的新兴技术。近年 DTI 的临床应用和技术得到迅速发展,主要有弥散张量纤维束成像技术(diffusion tensor tractography, DTT)、纤维跟踪技术(fiber tractograph, FT)和 FA 彩色编码图技术(directionally encoded color mapping, DEC 图)、扩散峰度张量成像(diffusion kurtosis imaging, DKI),以及扩散频谱成像(diffusion spectrum imaging, DSI)等,可使大脑白质纤维走形及其周边组织的解剖位置关系得以清晰显示,使功能神经纤维保留变为可能,在胶质瘤术中使用具有较大价值^[11-12]。

磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是磁共振的另一种化学分析技术,可以检测出肿瘤代谢物浓度的特殊改变,评估神经元和有髓纤维的破坏情况并定位。其正常脑细胞波谱表现为 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)峰明显降低或不能测出,而肿瘤细胞胆碱(Cho)峰值明显增高,在采用多体素波谱(multi-voxel spectroscopy, MVS)扫描下,可显示肿瘤细胞的浸润程度及辅助病理性诊断,并结合术中高磁场磁共振扫描成像,可准确显示肿瘤、水肿区、正常脑组织边界。作为常规 MRI 的补

充,对胶质瘤患者肿瘤浸润范围的评估和放化疗方案的选取可提供更多的有用术前定位信息^[13]。

3 光动能与光敏剂的术中定位技术

光动能(PDA)是利用激光荧光光谱技术的原理,利用肿瘤细胞的血管浸润生长,肿瘤细胞积聚特定的光敏剂,而发出荧光或磷光,可被肉眼所见或被光谱仪器记录。由于胶质瘤瘤体内浓度高于正常脑组织光敏剂的浓度,二者比可达 3 ~ 400:1,从而术中可明显显示肿瘤边界作为术中定位。早期国内外学者采用靛氰绿配合红外线分光镜、荧光素钠(外源性光敏剂),但存在肿瘤组织周围等术野渗血区也会显示淡绿色荧光的不足,因而术中应用受限。目前,胶质瘤术中普遍采用 5-氨基酮戊酸(5-ALA)介导的第二代光敏剂。5-ALA 在术中应用蓝光(波长 370 ~ 440 nm 的激光)激发,胶质瘤细胞发出红色荧光,它具有毒性小,显影快等优点。Butte^[14]研究报道,对于低级别的胶质瘤,敏感率可达到 100%,特异性 98%,而对于高级别的胶质瘤,敏感率达到 47%,特异性 94%。Widhalm^[15]报道,5-ALA 的术中显影效果明显优于 iMRI 及其增强。虽代谢的时间快(一般 4 h 代谢完毕),不适合对于较长时间的肿瘤切除,但结合 MRI、电生理检测等技术的应用,可明显提高术中切除准确率,应用前景良好。

随着新型分子转基因技术,将绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)基因片段嵌入到有肿瘤特异性的基因组中,使肿瘤的基因表达成像^[16]。分子生物荧光剂可能成为新的荧光剂的发展,提供了一种作为胶质瘤术中定位全新的发展方向。

4 电生理检测及诱发电位的术中定位技术

脑电生理及诱发电位技术(electrophysiologic mapping, EPM)较为成熟,其主要技术手段表现为:术中的体感、视觉、听觉诱发电位及经颅电刺激诱发电位定位技术。目前, EPM 仍然作为基本的术中功能定位的方式之一,可联合 iMRI、iCT 及神经定位系统的使用。由于大脑结构和生理的个体差异,以及病变使重要功能区的解剖结构发生变形和移位,而 EPM 术中监测可以避免术中功能区的损伤,主要是语言及运动功能的保护,而广泛应用于临床。

Duffau 等^[17]利用皮层及皮层下电刺激技术为 103 例低级别胶质瘤术中确定功能区皮层及皮层

下结构,术后 MRI 显示 92% 的患者达到全切,3 个月后又仅 4 例出现永久性功能障碍。王伟民等^[18]结合唤醒麻醉技术,5 例患者均未出现神经功能的损伤。Nossek^[19]利用术中电生理和 B 超检测皮质脊髓束,可有效地保护运动功能。这是由于脑内的胶质瘤对正常脑组织具有明显的推移作用,术者在切除肿瘤时能够同时观察到患者神经功能变化,沿着肿瘤边界切除可以保存神经功能,及时避免脑功能区组织严重损伤所带来的不良后果。

清醒麻醉和电生理及诱发电位一样,是神经外科手术的基本技术要求,可准确提供术中主要功能区的判断。目前,国外学者使用喉罩静脉麻醉技术的术中唤醒麻醉方法,不仅能够达到满意的镇静镇痛效果,而且患者易于唤醒并能在保持清醒状态下配合手术,与术者进行良好沟通,与其他影像学定位技术联合使用,对语言、运动区具有良好保护^[20]。

5 PET 和 SPECT

PET 和 SPECT 对很弱的示踪剂分子聚集成像是非常敏感和高度量化的,PET 能够探测到微微摩尔级示踪剂的聚集,由于 PET 所用的示踪剂半衰期很短,适用于 PET 扫描仪、直线加速器和准备示踪剂的化学实验室都很便利的地方。SPECT 使用的放射性核素易于制备,而且比 PET 示踪剂的半衰期要长,成像比 PET 更易获得,只是 PET 和 SPECT 图像的空间分辨率比 MRI 和 CT 低得多。在术前定位后,与高清晰的 iMRI 结合,可有效判断肿瘤边界和胶质瘤的级别,为术中肿瘤切除提供术前病理及浸润范围的参考^[21]。

6 多功能神经外科手术室

国内外学者一直都在努力寻找新的手术方法和技术提高肿瘤的全切率。在上述目前发展的新技术上,部分国内外学者提出多种方法的综合应用。Van^[22]提出导航系统联合术中超声显像对于胶质瘤病理学的分级和肿瘤的定位切除有着重要的意义。目前,国内外报道最多的是 iMRI 的应用,包括 fMRI,联合其他多种技术的使用。Feigl 等采用 fMRI 及快速成像结合 5-ALA 术中切除 18 例胶质瘤,成功全切 16 例^[23]。Talachchi^[24]进行 iMRI 和术中电生理检测联合使用,手术治疗 171 病人,取得良好的手术效果。Wakabayashic^[25]报道结合 PET、电生理等多种技术,术中有效保护脑功能。

多种手术方式定位的技术发展,衍生出多功能

神经外科手术间 (Multifunctional surgical suite, MF-SS),已在国内外建设和开展使用,手术间可配备术中 B 超、CT、MRI、DSA 及电生理及诱发电位等多种设备。在最新的文件报道中,可对肿瘤及胶质瘤手术行术前、术中实时导航,整体提高手术全切率效果,虽设备成本巨大,但将是未来发展的方向^[26]。

总之,由于胶质瘤的浸润性生长,预后差,在胶质瘤的基因药物治疗还没有成为有效的临床治疗前,作为主要影响患者生存率的手术切除,仍是国内学者努力和奋斗的方向。目前,采用多种新的技术方法可以有效提高手术全切率,保护脑功能,提高患者平均生存率。

参 考 文 献

- [1] Allahdini F, Amirjamshidi A, Reza-Zarei M, et al. Evaluating the prognostic factors effective on the outcome of patients with glioblastoma multiformis: does maximal resection of the tumor lengthen the median survival? *World Neurosurg*, 2010;73(2):128-134.
- [2] Voorhies RM, Engel I, Gamache FW Jr, et al. Intraoperative localization of subcortical brain tumors: further experience with B-mode real-time sector scanning. *Neurosurgery*, 1983,12(2):189-194.
- [3] Kanno H, Ozawa Y, Sakata K, et al. Intraoperative power Doppler ultrasonography with a contrast-enhancing agent for intracranial tumor. *Neurosurgery*, 2005, 102(2):295-301.
- [4] 何文,姜笑千,张魅植等. 超声技术在脑肿瘤术中的应用研究. *中国超声医学杂志*,2006,22(7):499-501.
- [5] Gerganov VM, Samii A, Giordano M, et al. Two-dimensional high-end ultrasound imaging compared to intraoperative MRI during resection of low-grade gliomas. *J Clin Neurosci*, 2011,18(5):669-673.
- [6] Roberts DW, Strohbehn JW, Hatch JF, et al. A frameless stereotactic integration of computerized tomographic imaging and the operating microscope. *J Neurosurg*, 1986, 65(4):545-549.
- [7] Hosoda T, Takeuchi H, Hashimoto N, et al. Usefulness of intraoperative computed tomography in surgery for low-grade gliomas: a comparative study between two series without and with intraoperative computed tomography. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2011, 51(7):490-495.
- [8] 吴劲松,毛颖,姚成军. 术中磁共振影像神经导航治疗脑胶质瘤的临床初步应用(附 61 例分析), *中国微侵袭神经外科杂志*,2007,12(3):105-109.
- [9] Mehdom HM, Schwartz F, Dawirs S, et al. High-field iMRI

- in glioblastoma surgery: improvement of resection radicality and survival for the patient? *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 109:103-106.
- [10] Foki T, Geissler A, Gartus A, et al. Cortical lateralization of bilateral symmetric chin movements and clinical relevance in tumor patients-a high field BOLD-fMRI study. *Neuroimage*, 2007, 37(1):26-39.
- [11] 纪毅敏, 耿道颖. DTI 在脑肿瘤诊断中的应用现状及进展研究. *国际医学放射学杂志*, 2010, 33(4):310-313
- [12] Bello L, Castellano A, Fava E, et al. Intraoperative use of diffusion tensor imaging fiber tractography and subcortical mapping for resection of gliomas: technical considerations. *Neurosurg Focus*, 2010, 28(2):E6.
- [13] Widhalm G, Krssak M, Minchev G, et al. Value of 1H-magnetic resonance spectroscopy chemical shift imaging for detection of anaplastic foci in diffusely infiltrating gliomas with non-significant contrast-enhancement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(5):512-520.
- [14] Butte PV, Mamelak AN, Nuno M, et al. Fluorescence lifetime spectroscopy for guided therapy of brain tumors. *Neuroimage*, 2011, 11(3):125-135.
- [15] Widhalm G, Wolfsberger S, Minchev G, et al. 5-Aminolevulinic acid is a promising marker for detection of anaplastic foci in diffusely infiltrating gliomas with nonsignificant contrast enhancement. *Cancer*, 2010, 116(6):1545-1552.
- [16] Kantelhardt SR, Caarls W, De Vries AH, et al. Specific visualization of glioma cells in living low-grade tumor tissue. *PLoS One*, 2010, 5(6):e11323.
- [17] Duffau H. Management of low-grade gliomas. *Rev Prat*, 2006, 56(16):1771-1777.
- [18] 王伟民, 施冲, 李天栋, 等. 术中全麻唤醒下定位切除脑功能区病变(附 5 例报告). *中国微侵袭神经外科杂志*, 2003, 8(6):245-248.
- [19] Nossek E, Korn A, Shahar T, et al. Intraoperative mapping and monitoring of the corticospinal tracts with neurophysiological assessment and 3-dimensional ultrasonography-based navigation. *J Neurosurg*, 2011, 114(3):738-746.
- [20] De Benedictis A, Moritz-Gasser S, Duffau H, et al. Awake mapping optimizes the extent of resection for low-grade gliomas in eloquent areas. *Neurosurgery*, 2010, 66(6):1074-1084.
- [21] Kim EM, Park EH, Cheong SJ, et al. Characterization, bio-distribution and small-animal SPECT of I-125-labeled c-Met binding peptide in mice bearing c-Met receptor tyrosine kinase-positive tumor xenografts. *Nucl Med Biol*, 2009, 36(4):371-378.
- [22] Van Velthoven V. Intraoperative ultrasound imaging: comparison of pathomorphological findings in US versus CT, MRI and intraoperative findings. *Acta Neurochir Suppl*, 2003, 85:95-99.
- [23] Feigl GC, Ritz R, Moraes M, et al. Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. *J Neurosurg*, 2010, 113(2):352-357.
- [24] Talacchi A, Turazzi S, Locatelli F, et al. Surgical treatment of high-grade gliomas in motor areas. The impact of different supportive technologies: a 171-patient series. *J Neurooncol*, 2010, 100(3):417-426.
- [25] Wakabayashi T, Fujii M, Kajita Y, et al. Advanced new neurosurgical procedure using integrated system of intraoperative MRI and neuronavigation with multimodal neuroradiological images. *Nagoya J Med Sci*, 2009, 71(3-4):101-107.
- [26] Ng I. Integrated intra-operative room design. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 109:199-205.