



电子、语音版

·综述·

## 脑转移瘤切除的“超边缘”理念

公维昭, 蒋太鹏, 左大辉

深圳市第二人民医院神经外科, 广东 深圳 518000

**摘要:** 脑转移瘤(BM)是一些恶性肿瘤的常见并发症,手术作为神经外科治疗颅脑肿瘤最传统的方式依然发挥着不可替代的作用。BM的传统全切手术后往往复发率较高,越来越多的临床与病理证据支持该类肿瘤与正常脑组织并非界限分明,致使脑转移瘤的“超边缘切除”应运而生。鉴于脑功能的保护,应用之初仅限于非功能区,现如今已携手电生理检测、导航系统、术中唤醒等精密手段走进功能区,并基于微创理念在手术入路、瘤体切除等方面不断尝试,努力在最大范围切除肿瘤与保护脑功能之间做到最优化。通过回顾大量BM的超边缘切除相关研究,该文系统阐述了该手术理念的发生与发展。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(2): 77-81]

**关键词:** 脑肿瘤; 转移瘤; 外科治疗; 电生理监测; 神经导航; 术中唤醒; 扩大切除

中图分类号: R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.02.016

### Supramarginal resection of brain metastases

GONG Weizhao, JIANG Taipeng, ZUO Dahui

Neurosurgery Department, The Second People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518000, China

**Abstract:** Brain metastases (BM) are a common complication of some malignant tumors, and surgery still plays an irreplaceable role as the most traditional method for neurosurgical treatment of cranial tumors. However, there is often a high recurrence rate after conventional total resection of cranial metastases, and an increasing number of clinical and pathological evidence has shown that there are no clear boundaries between these tumors and normal brain tissue, which leads to the development of "supramarginal resection" of brain metastases. It was initially limited to non-functional areas to protect brain function, and now it has been applied to functional areas in combination with the sophisticated tools such as electrophysiological examination, navigation systems, and intraoperative wake-up. Attempts have been made on surgical approach and tumor resection based on the concept of noninvasiveness, so as to achieve an optimal effect between the maximum extent of tumor resection and the maximum preservation of brain function. This article reviews the studies on supramarginal resection of BM and elaborates on the development of this surgical concept.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(2): 77-81]

**Keywords:** brain tumor; metastasis; surgical treatment; electrophysiological monitoring; neuronavigation; intraoperative wake-up; extended resection

脑转移瘤(brain metastases, BM)是常见的颅内肿瘤,原发部位的肿瘤细胞通过血液循环、淋巴系统、直接侵犯浸润等形式转移至颅内,约30%的肿瘤患者会出现脑转移<sup>[1]</sup>,发生率是脑原发性肿瘤的10倍左右<sup>[2]</sup>,多数来源于肺癌(20%~56%)、乳腺癌(5%~20%)和黑色素瘤(7%~16%)<sup>[3-4]</sup>。其中80%的转移灶位于幕上,少数在小脑和

脑干<sup>[5]</sup>。基于生长部位的特殊性,BM治疗更强调的是治疗效果和功能损伤之间的平衡<sup>[6]</sup>。既往BM患者中位生存期仅为1~2个月<sup>[7]</sup>,姑息性治疗的应用可将其延长到2~4个月<sup>[8]</sup>。欧洲神经肿瘤协会建议,在脑外疾病得到控制且患者的一般情况允许下,对有限数量的转移灶(1~3个)应首选手术切除<sup>[9]</sup>,可见外科手段对于BM患者有不

收稿日期:2022-04-12;修回日期:2023-02-09

可或缺的临床意义。首先, BM 患者中枢神经系统相关性死亡的主因是颅内压升高致脑干压迫加剧<sup>[10]</sup>, 手术在切除病变的同时, 可以清除瘤周血管, 减轻渗漏导致的组织水肿, 从而改善颅内的组织顺应性, 降低颅内压<sup>[11]</sup>; 其次, 手术可明显改善偏瘫、言语障碍等神经症状<sup>[12]</sup>, 提高患者生活质量, 使术后的卡氏评分和递归分区评分得到优化, 这是调整辅助治疗框架的一个重要参数<sup>[13]</sup>; 此外, Patchell<sup>[14]</sup>的研究提示在影像学上被诊断为 BM 的患者中, 有 11% 在后期确定并非转移性肿瘤, 这表明对颅内可疑病变进行组织学确认的必要性; 最后, 越来越多的证据表明, 原发部位肿瘤和 BM 在生物学上存在重大差异, 可能会存在其他治疗选择<sup>[15]</sup>, Brastianos 等<sup>[16]</sup>的研究中有 50% 以上 BM 出现的通路改变可进行靶向治疗, 而这些突变在原发肿瘤中是检测不到的。理想状态下外科手术对于 BM 患者的获益是显而易见的, 但传统手术切除术后局部复发率往往较高, 除了结合放疗、靶向治疗等可以改善这一状况, 手术方式的变革和改进也在不断进行着。

## 1 BM 从传统全切到超边缘切除

BM 一直被认为与脑实质界限分明, 沿脑-肿瘤界面切除病变即可获得肿瘤局部控制, 因此神经外科对单发转移灶的传统标准疗法是肿瘤全切术 (gross-total resections, GTR)。但临床上单纯的 GTR 有时不足以实现疾病控制, 意外的残余肿瘤可能会导致局部进展<sup>[17-18]</sup>。据报道, GTR 术后肿瘤局部进展率高达 40%<sup>[19]</sup>。此外, 即使在接受了 GTR 和术后放疗的患者当中, 仍有 10%~34% 的患者在术后 1 年出现局部复发<sup>[20-21]</sup>。如此高复发率的原因还没有得到系统分析, 但最佳解释似乎是: 尽管根据围术期评估后进行了 GTR, 但仍有肿瘤细胞残留。有证据表明, 一些 BM 表现出浸润性生长模式, 并向周围组织延伸出舌状突起, 即存在不规则的瘤-脑界面。既往研究显示, 在 BM 周边组织活检中, 有 34.7% 存在邻近脑实质的肿瘤细胞浸润, 这些浸润的肿瘤细胞在术前评估及手术过程中是不可见的, 从而导致肿瘤复发。人们也在寻找 BM 浸润边界上进行了不断尝试, 如 5-氨基酮戊酸在术前被用于 BM 浸润边界的检测, 但只有不到 40% 的患者术后才能核实肿瘤边界<sup>[22]</sup>。

鉴于胶质瘤的手术方式, 早期是根据 T1 增强的磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 来确定肿瘤, 根据 MRI T2-液体抑制反转恢复 (FLAIR) 序列上发现的高信号病灶进行扩大切除, 并基于扩散张量成像进行功能保护, 此种手术方式可以为胶质瘤患者提高生存率<sup>[23-24]</sup>。Lacroix<sup>[25]</sup>在对 416 名新诊断和复发胶质瘤患者的研究中, 提出了基于功能保护的肿瘤最大切除范围的概念, 表明从 89% 开始, 最大程度切除范围每增加一个单位, 患者生存期随之增加, 而在 98% 的阈值时对生存期的影响最强。但对于转移瘤并没有类似研究, 神经放射学检查结

果显示, 与原发恶性脑肿瘤相比, BM 磁共振强化界线清晰。但事实上只有不到 40% 的 BM 边界可定, 而超过 60% 的 BM 呈浸润性生长模式<sup>[26]</sup>。Tabaka<sup>[27]</sup>研究中有 66 例 BM 发生了超出肿瘤边界的浸润, 平均距离为 153.8  $\mu\text{m}$ 。Baumert 等<sup>[28]</sup>研究中有 63% 的 BM 出现浸润性生长, 非小细胞肺癌浸润的比例最高 (70%), 其中小细胞肺癌和黑色素瘤的最大浸润深度 >1 mm, 而其他组织学类型 BM 的浸润深度 <1 mm。Yoo 等<sup>[29-30]</sup>认为虽然有些转移瘤细胞可能会向周围组织浸润, 但这通常不超过 5 mm。这一系列研究可能意味着 BM 的扩大切除对于减少原位复发、延长生存期有重要意义。因此, Yoo<sup>[29]</sup>在 2009 年最早提出了 “microscopic total resection, MTR” 的手术方式, 即在 GTR 后, 对周围脑实质进行了额外 5 mm 切除, 人们常称之为 “超边缘切除” (图 1)。此项研究中的术中冷冻切片证实了 “干净” 的手术边缘, 即通过活检采取术腔的前壁、后壁、内侧壁、外侧壁、上壁和下壁组织, 如果报告显示肿瘤细胞呈阳性, 则在可疑部位采集更多样本。Yoo 的研究表明, MTR 术后 1 年的局部复发率为 29.1%, 而 GTR 组则为 58.6%, 即局部复发率降低约 50%。但两组患者的中位生存期没有统计学差异, 这可以解释为大多数 BM 患者是由于颅外疾病的进展而不是中枢神经系统的衰竭而死亡。部分患者尽管进行了 MTR, 但仍存在局部复发, 可能的解释是术中肿瘤细胞扩散 (如肿瘤分割后切除、硬膜接触) 等。

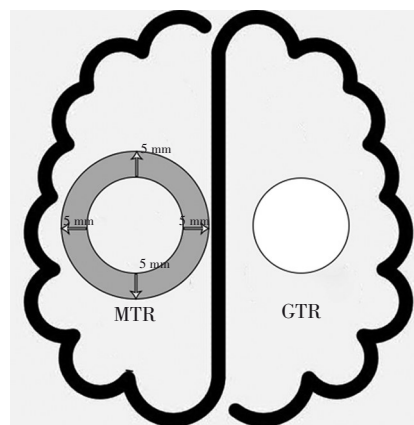


图 1 MTR 与 GTR 手术示意图

## 2 “超边缘切除”基础上的手术方式改进

一个重要的问题是, 切除范围的扩大意味着出现功能障碍的潜在风险增加。一般来说, 避免术后出现永久性的神经功能障碍是评估临床操作的一个重要方面, 因为功能状态的恶化会使患者丧失接受辅助治疗的机会<sup>[31]</sup>。因此, MTR 的围术期评估、手术模式、手术方式等需与时俱进。

## 2.1 功能区BM的“超边缘切除”

MTR的概念最初只分析了非功能区BM,但它是否同样适用于脑重要功能区。在Rossetto<sup>[32]</sup>的脑功能区肿瘤研究中,90%的患者术后症状未出现进展;针对术前有运动障碍的患者,其中55%运动障碍得到了改善,只有16%的患者出现了恶化,说明功能区病灶扩大切除并非不可尝试。术中电生理监测(intraoperative monitoring, IOM)和术中唤醒等手段可以最大限度地减少MTR术后功能障碍的发生率,并使手术切除的范围最大化<sup>[33]</sup>。IOM现在被许多神经外科医生广泛使用<sup>[34]</sup>,同样包括用于转移瘤的切除手术中。在Obermueller的研究<sup>[35]</sup>中,在同样位于功能区的胶质瘤和转移瘤两组患者中,术中均应用了IOM,术后两组患者都出现了新的永久性运动障碍(BM组为9.4%,胶质瘤组为12.5%),而BM组的运动功能障碍改善的人数要更多(21.0% vs 5.4%),提示BM患者的运动诱发电位监测比胶质瘤患者更稳定。Sanmillan等<sup>[36]</sup>进行了迄今最大系列的手术治疗功能区BM的研究,采用IOM辅助手术,使93.9%的患者实现了功能区肿瘤切除,术后3个月神经功能障碍完全恢复,平均生存时间为24.4个月,提示功能区BM切除是安全和有效的。涉及语言区的BM手术有可能导致严重的致残率,因此考虑进行清醒状态下的术中监测。已有8项研究证明了术中唤醒的安全性和可行性,涉及了135名患者,BM均位于运动或语言区,76%的患者神经功能障碍在术后得到改善或稳定<sup>[37-38]</sup>。Groshev等<sup>[38]</sup>首次提供了术中唤醒下的Mapping对位于重要功能区域的12个BM进行MTR的数据,结果显示没有一个患者出现新的永久性神经功能障碍,而只有2个患者出现颞叶相关功能障碍。

## 2.2 “超边缘切除”与微创理念结合

既往研究证明BM保持完整地切除与分割后切除相比,脑膜并发症和局部复发率均较低。但对于颅内较大BM的整体切除,意味着术者需要更大的操作空间,术后功能障碍的风险是否会随之增加。Kamp<sup>[22]</sup>回顾了在得克萨斯大学安德森癌症中心BM切除的数据,结果显示BM分割切除术后总并发症率为19%,主要并发症发生率为10%,接受整体切除的患者术后总并发症发生率为13%,主要并发症发生率为7%,这些差异都具有统计学意义,因此整体切除与术后功能障碍风险增加的相关性不大。

基于微创原则去处理感觉运动区的BM, Lee等<sup>[39]</sup>根据到肿瘤边界的最短距离,选择解剖中央沟或中央前沟,而不是直接在脑回内切开,并显示出良好的效果。但强调了扩散张量成像进行术前评估的必要性,因为它能够显示神经纤维通路的方向,并为患者量身定做手术计划<sup>[40]</sup>。如许多研究者密切关注锥体束,它连接运动皮质和脊髓以保证四肢运动,伴有水肿的BM可能会导致锥体

束的临界前移,可对中央前沟、中央沟或中央后沟进行解剖,增加肿瘤切除的安全性。涉及旁中央小叶的深部内侧BM可以通过不同的方法达到。自从Lawton等<sup>[41]</sup>首次详细描述经对侧胼胝体入路,提供了更好的暴露方式,同时避免侵入功能区皮质。内镜有助于进一步提高脑深部手术腔的可视化<sup>[42]</sup>, Barkhoudarian等<sup>[43]</sup>首次利用内镜辅助下在旁中央小叶内进行深部BM切除,在脑脊液释放后,对侧半球离开中线,扩大了半球间的空间,这有利于打开大脑镰,广泛暴露病变,而不牵扯到重要的皮质。此外,内镜让外科医生更舒适地在靠近手术区域的地方进行操作。

新时代,BM的治疗应具有针对性和多模式,显微手术切除仍发挥着不可替代的重要作用,但传统的手术全切往往局部控制率低,复发率较高。随着对于转移瘤组织浸润的认识加深,“超边缘切除”理念下的外科治疗降低了转移瘤术后局部脑内进展的风险。但不可否认的是,切除范围的扩大势必带来的是一定概率的额外神经功能障碍,所以最初这种手术方式似乎只适用于非功能区病灶,然而在加持IOM和术中唤醒等手段后,并结合微创理念的不断改进,功能区转移瘤的超边缘最大范围地切除开始慢慢成为患者的选择之一。

## 参 考 文 献

- [1] SIAM L, BLECKMANN A, CHAUNG HN, et al. The metastatic infiltration at the metastasis/brain parenchyma-interface is very heterogeneous and has a significant impact on survival in a prospective study[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 29254-29267.
- [2] MCGUIRE S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015[J]. *Adv Nutr*, 2016, 7(2): 418-419.
- [3] NAYAK L, LEE EQ, WEN PY. Epidemiology of brain metastases [J]. *Curr Oncol Rep*, 2012, 14(1): 48-54.
- [4] SPERDUTO PW, CHAO ST, SNEED PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(3): 655-661.
- [5] WODITSCHKA S, GRIL B, EVANS LM, et al. The molecular biology of brain metastasis[M]//Palmieri D. Central Nervous System Metastasis, the Biological Basis and Clinical Considerations. Dordrecht: Springer Netherlands, 2012: 15-41.
- [6] LIMA F, ALMD C, SILVA J, et al. Treatment of brain metastases [J]. *Ther Umsch*, 2016, 58(12): 732.
- [7] ZIMM S, WAMPLER GL, STABLEIN D, et al. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment[J]. *Cancer*, 1981, 48(2): 384-394.
- [8] GASPAR LE, MEHTA MP, PATCHELL RA, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-



- based clinical practice guideline[J]. *J Neurooncol*, 2010, 96(1): 17-32.
- [9] SOFFIETTI R, ABACIOGLU U, BAUMERT B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO)[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(2): 162-174.
  - [10] RODRIGUEZ A, TATTER SB. Neurosurgical management of brain metastases[J]. *Curr Probl Cancer*, 2015, 39(2): 89-98.
  - [11] VECHT CJ, HAAXMA-REICHE H, NOORDIJK EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery[J]. *Ann Neurol*, 1993, 33(6): 583-590.
  - [12] SCHÖDEL P, JÜNGER ST, WITTERSHEIM M, et al. Surgical resection of symptomatic brain metastases improves the clinical status and facilitates further treatment[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(20): 7503-7510.
  - [13] NIEDER C, NESTLE U, MOTAREF B, et al. Prognostic factors in brain metastases: should patients be selected for aggressive treatment according to recursive partitioning analysis (RPA) classes[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(2): 297-302.
  - [14] PATCHELL RA, TIBBS PA, WALSH JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain [J]. *N Engl J Med*, 1990, 322(8): 494-500.
  - [15] FERGUSON SD, ZHENG SY, XIU J, et al. Profiles of brain metastases: Prioritization of therapeutic targets[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(11): 3019-3026.
  - [16] BRASTIANOS PK, CARTER SL, SANTAGATA S, et al. Genomic characterization of brain metastases reveals branched evolution and potential therapeutic targets[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(11): 1164-1177.
  - [17] THON N, KRETH FW, TONN JC. The role of surgery for brain metastases from solid tumors[J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 149: 113-121.
  - [18] PLATANIOTIS GA, THEOFANOPOULOU M, SOTIRIADOU K, et al. The volume of brain metastases may be of prognostic significance in patients with non-small-cell lung cancer classified as RTOG-RPA classes 2 and 3[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006, 18(1): 85-86.
  - [19] PATEL AJ, SUKI D, HATIBOGLU MA, et al. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis[J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(5): 1132-1143.
  - [20] WILLIAMS BJ, SUKI D, FOX BD, et al. Stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: a comprehensive review of complications[J]. *J Neurosurg*, 2009, 111(3): 439-448.
  - [21] LI J, BENTZEN SM, RENSCHLER M, et al. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(10): 1260-1266.
  - [22] KAMP MA, GROSSER P, FELSBERG J, et al. 5-aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: a retrospective study[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012, 154(2): 223-228.
  - [23] LIM DA, CHA S, MAYO MC, et al. Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype[J]. *Neuro Oncol*, 2007, 9(4): 424-429.
  - [24] YAN JL, VAN DER HOORN A, LARKIN TJ, et al. Extent of resection of peritumoral diffusion tensor imaging-detected abnormality as a predictor of survival in adult glioblastoma patients[J]. *J Neurosurg*, 2017, 126(1): 234-241.
  - [25] LACROIX M, ABI-SAID D, FOURNEY DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival[J]. *J Neurosurg*, 2001, 95(2): 190-198.
  - [26] KAMP MA, RAPP M, SLOTTY PJ, et al. Incidence of local in-brain progression after supramarginal resection of cerebral metastases[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(6): 905-910; discussion 910-911.
  - [27] TABAKA J, NOWACKI P, PANKOWSKI J. The interaction between lung cancer metastases to the brain and their surroundings[J]. *Folia Neuropathol*, 2006, 44(1): 42-49.
  - [28] BAUMERT BG, RUTTEN I, DEHING-OBERIJE C, et al. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(1): 187-194.
  - [29] YOO H, KIM YZ, NAM BH, et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection[J]. *J Neurosurg*, 2009, 110(4): 730-736.
  - [30] KAMP MA, DIBUÉ M, NIEMANN L, et al. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012, 154(11): 1981-1986.
  - [31] SPERDUTO PW, KASED N, ROBERGE D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(4): 419-425.
  - [32] ROSSETTO M, CICCARINO P, LOMBARDI G, et al. Surgery on motor area metastasis[J]. *Neurosurg Rev*, 2016, 39(1): 71-77; discussion 77-78.
  - [33] KAMP MA, DIBUÉ M, NIEMANN L, et al. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012, 154(11): 1981-1986.
  - [34] KRIEG SM, SHIBAN E, DROESE D, et al. Predictive value and safety of intraoperative neurophysiological monitoring with motor evoked potentials in glioma surgery[J]. *Neurosurgery*, 2012, 70(5): 1060-1070; discussion 1070-1071.
  - [35] OBERMUELLER T, SCHAEFFNER M, SHIBAN E, et al. Intraoperative neuromonitoring for function-guided resection differs for supratentorial motor eloquent gliomas and metastases[J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 211.
  - [36] SANMILLAN JL, FERNÁNDEZ-COELLO A, FERNÁNDEZ-CONEJERO I, et al. Functional approach using intraoperative brain mapping and neurophysiological monitoring for the surgical treatment of brain metastases in the central region[J]. *J Neuro-*

- surg, 2017, 126(3): 698-707.
- [37] CHUA TH, SEE AAQ, ANG BT, et al. Awake craniotomy for resection of brain metastases: a systematic review[J]. World Neurosurg, 2018, 120: e1128-e1135.
- [38] GROSHEV A, PADALIA D, PATEL S, et al. Clinical outcomes from maximum-safe resection of primary and metastatic brain tumors using awake craniotomy[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 157: 25-30.
- [39] LEE SJ, HWANG SC, IM SB, et al. Surgical resection of non-glial tumors in the motor cortex[J]. Brain Tumor Res Treat, 2016, 4 (2): 70-76.
- [40] KRIEG SM, SHIBANE, BUCHMANN N, et al. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas[J]. J Neurosurg, 2012, 116 (5): 994-1001.
- [41] LAWTON MT, GOLFINOS JG, SPETZLER RF. The contralateral transcallosal approach: experience with 32 patients[J]. Neurosurgery, 1996, 39(4): 729-734; discussion 734-735.
- [42] PLAHA P, LIVERMORE LJ, VOETS N, et al. Minimally invasive endoscopic resection of intraparenchymal brain tumors[J]. World Neurosurg, 2014, 82(6): 1198-1208.
- [43] BARKHOUDARIAN G, FARAHMAND D, LOUIS RG, et al. Microsurgical endoscope-assisted gravity-aided transfalcine approach for contralateral metastatic deep medial cortical tumors [J]. Oper Neurosurg (Hagerstown), 2017, 13(6): 724-731.

责任编辑:王荣兵