

磁共振数字化手术单元在指导胶质瘤治疗中的作用

林 雨 张 恺 李 帅 杨学军

【关键词】 胶质瘤;显微手术;磁共振数字化手术单元
【文章编号】 1009-153X(2016)06-0345-05 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 739.41

术中核磁共振成像 (intraoperative magnetic resonance imaging, iMRI) 与外科手术的高度集成能够实时、精确、定量地引导脑胶质瘤的手术切除,减少关键脑区神经组织的手术损伤,即时评价手术结果并发现术后并发症^[1]。以高场强 iMRI 为中心建立的数字化神经外科手术单元,将 iMRI 从基于解剖结构信息,向整合脑功能以及肿瘤组织形态、生物学特征和血流动力学信息方向转变,并进一步将神经导航、数字化图像传输和投射系统整合在一起。在这一实时影像引导的脑肿瘤复合诊治平台上,一系列复合手术辅助技术,包括多模态影像融合与术中神经导航、电生理监测与皮层及皮层下脑功能定位、荧光引导的切除、术中超声导航等能够得以实施^[2,3]。

1 多模态影像融合与术前计划

多模态影像融合可把结构、血管、功能及代谢影像进行融合,并三维重建,引导术中胶质瘤切除;还可术为术中及术后肿瘤切除程度的评估提供对比影像。血管影像包括磁共振血管造影 (magnetic resonance angiography, MRA) 及磁共振静脉造影 (magnetic resonance venography, MRV), 功能影像包括磁共振弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 和血氧水平依赖功能磁共振成像 (blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)、磁源成像 (magnetic source imaging, MSI)、导航引导的经颅磁刺激 (navigated transcranial magnetic stimulation, nTMS), 代谢影像包括磁共振波谱 (magnetic resonance spectroscopy, MRS)、正电子发射计算机断层显像 (positron

emission tomography/computed tomography, PET/CT)。

1.1 神经传导束三维示踪成像 将DTI与MRI影像融合,可清晰显示病灶与神经传导束的毗邻关系^[4]。对浸润性胶质瘤,DTI能够显示出肿瘤周围白质纤维束的移位或中断,提供神经传导束的路径信息,从而有利于术前计划和术中引导。

1.2 术前脑功能定位 准确的术前脑功能定位,不仅有利于功能区脑肿瘤的手术规划,还有利于快速引导术中发现皮层及皮层下直接电刺激的阳性位点;并且对不能配合唤醒麻醉或术中癫痫发作需终止唤醒时,术前脑功能定位的准确信息更加重要。目前,BOLD-fMRI和MSI等已替代Wada试验,用以判断术前语言优势半球,并能进一步定位功能相关脑区。

1.2.1 BOLD-fMRI 计算机图像后处理技术将BOLD影像叠加于脑结构图像上,可以个体化描绘运动、语言、视觉、情感、认知、记忆和学习等多种高级神经功能区在脑皮层的个体化分布图。BOLD运动皮质定位与“金标准”(术中直接电刺激技术)的对照研究,结果高度吻合;BOLD语言定位与电刺激技术亦具有一定的一致性^[5]。将BOLD影像应用于功能神经导航手术,丰富了导航影像的信息量,实现了解剖结构和功能皮层的个体化定位引导。然而,BOLD-fMRI结果可能会受到肿瘤及其浸润区周围的血液动力学改变的干扰,且所执行的功能任务也受限于病人的配合程度和神经功能状态。

1.2.2 MSI 通过脑磁图测量脑神经电流产生的生物磁场而无创性地获得神经元兴奋的信息,并与MRI图像叠加融合,对感觉、视觉和语言等脑功能进行空间定位。在脑功能区肿瘤的手术规划中,可以对患者进行风险分层,帮助确定手术边界,个体化的指导肿瘤切除^[6]。但由于全球仅少数医学中心拥有此技术,且迄今为止也尚没有术中应用直接皮层电刺激同MSI脑功能定位在精确性方面的比较研究,因而其临床应用还存在一定的局限。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.06.009
作者单位:300052 天津,天津医科大学总医院神经外科(林 雨、张恺、李 帅、杨学军)
通讯作者:杨学军,E-mail:ydenny@yahoo.com

1.2.3 nTMS 通过短暂兴奋或扰乱皮层功能进行脑功能术前评估的唯一方法。如同 fMRI 数据一样, nTMS 提供的脑功能定位信息也可以和神经导航整合, 提供皮层水平上的病灶和功能脑区之间解剖和功能的三维信息。以术中直接皮层电刺激作为金标准, nTMS 在定位运动皮层方面比 fMRI 更准确^[7]。并且 nTMS 在脑功能定位及脑功能重塑方面具有进一步研究和开发的前景。然而, nTMS 需要专用设备, 且其结果的获得依赖于操作者的经验, 例如检查过程中线圈的方向以及刺激所选择的阈值等。

1.3 代谢影像

1.3.1 MRS 随着磁共振设备与图像后处理技术的进步, MRI 空间信号与 MRS 化学信息得以整合, 不仅能用数值或频谱表达单位体素内的化学定量信息, 也可以从二维或三维的坐标方格中获取多体素 MRS 数据, 并以图像形式来表达代谢分布信息, 这是 MRS 能够应用于神经导航手术的基础。MRS 在胶质瘤中可以提供的有价值的中间代谢物信息包括含胆碱的化合物、去乙酰天冬氨酸、肌酐和磷酸肌酐、移动脂质、乳酸盐等。这些信息不仅有助于肿瘤的定性和分级、区分放射性坏死和恶性胶质瘤复发, 而且由 MRS 所确定的脑胶质瘤代谢异常边界比 MRI 更接近实际的病理学边界, 因而可以为手术、放疗或活检提供参考。但 MRS 对磁场的不均匀性非常敏感, 匀场不充分时, 脑组织与骨、空气和脑脊液的界面的空间解析度有限。另外, MRS 的可重复性和稳定定量方面也有一定缺陷。

1.3.2 PET-CT 胶质瘤进行 PET-CT 的常用示踪剂包括反映葡萄糖代谢的 ¹⁸氟-氟代脱氧葡萄糖和反映氨基酸代谢的 ¹¹C-蛋氨酸。PET-CT 所反映的肿瘤代谢影像也可以与 MRI 结构影像和功能影像三维融合, 根据肿瘤代谢边界和 MRI 边界的不均匀性, 指导手术范围的规划。

2 术中肿瘤切除范围及切除结果的判定

对于弥漫性胶质瘤来说, 肿瘤的生物学边界在术中是无法识别的。有研究表明, 高级别胶质瘤切除术中, 术者根据个人肉眼判断全切的肿瘤, 只有 23%~50% 经 MRI 证实为肿瘤影像学全切除^[8]。在手术中, 我们所指肿瘤边界主要是指影像 (MRI、MRS、PET-CT、超声、荧光) 边界的识别。依据与影像学边界与功能临界的关系, 我们可以对肿瘤实现超切除、全切除和部分切除。iMRI 可以实时更新磁共振的影像, 常规的术中扫描包括对比增强前后的轴位和

冠状位的三维快速扰相梯度回波 T₁WI、T₂WI 和 DWI 序列。近年来, 随着高场强 iMRI 的应用, 不仅能够完成常规的扫描任务, 一系列功能序列也能够进行扫描, 包括术中 BOLD-fMRI、DTI、MRS 等序列。然而, 对于术中肿瘤切除范围以及结果的判定也不能单纯依靠 iMRI 一项技术, 多项技术的综合应用能够进一步提高肿瘤的切除, 并更好的保护神经功能。

2.1 术中多模态影像导航识别肿瘤的影像学边界 对于恶性胶质瘤, 尽管影像学边界并不是组织学边界, 但目前对肿瘤边界的识别仍然需要依靠影像学。一般来说, 低级别胶质瘤的影像学边界以 MRI T₂/Flair 像为准, 高级别胶质瘤以 MRI T₁像增强为准。而研究发现, 胶质瘤的代谢边界 (MRS、PET-CT) 与肿瘤的影像学边界并不完全重叠^[9]。因此, 包括了肿瘤代谢信息的多模态影像, 有助于引导肿瘤切除扩大至代谢边界。

2.2 荧光辅助技术 无论是新发, 还是复发的高级别胶质瘤, 由于其弥漫浸润的生长特性, 因而 MRI 显示的对比增强团块会低估肿瘤的实际边缘。所以, 即便我们在影像引导下, 按照对比增强描绘的边缘认定切除边界, 也会残余肿瘤。大量的一致性证据支持在荧光引导下可以提高胶质瘤的切除程度, 而又没有影像引导时脑移位和脑脊液流失而造成的缺点。在术中荧光成像的实时引导下, 肿瘤全切率可达 65%, 并具有生存获益^[10]。术中荧光成像的代表性药物为 5-氨基乙酰丙酸 (5-aminolevulinic acid, 5-ALA), 是一种亚铁血红素-卟啉代谢过程中的中间产物, 静脉应用或口服均可。5-ALA 能在多种类型的上皮细胞和肿瘤组织中导致荧光卟啉的合成和聚集, 荧光强度在荧光手术显微镜下 (蓝光) 区分为红色、粉色或蓝色, 也可使用 405 nm 脉冲激光和便携式光谱仪直接进行定量测量。但是, 单纯依靠荧光强度而不考虑邻近脑功能, 有可能因手术过于激进而增加致残率。另外, 在肿瘤坏死区域 (光学显微镜下很容易识别) 和肿瘤组织细胞聚集较少 (光学显微镜下很难识别) 的区域, 荧光强度较弱, 妨碍对切除程度的判断。活检已经证明, 肿瘤邻近组织没有可见荧光, 但并不能认为是正常组织。所以, 荧光辅助技术和 iMRI 结合使用, 能够更好地指导全切肿瘤。

2.3 术中超声 超声技术的进展已使高频线阵式转换器可用于颅内。线阵式术中超声的高度空间分辨率提高了软组织区分的准确度, 并已证明可以提高恶性胶质瘤的全切除率^[11]。超声探头与神经导航系

统整合,可以联合术前 MRI,同时解决了术中脑漂移问题,使实时肿瘤切除显示成为可能。

2.4 术中脑功能临界的识别 位于或邻近功能区弥漫性生长的胶质瘤,单凭 iMRI 是不够的;如果没有脑功能辅助定位技术,要实现最大限度的安全切除非常困难。在非功能区,如果能够识别重要的功能临界组织,就可以追求肿瘤的超切除,进而使患者获得更好的生存质量。功能定位技术可以在术中早期发现肿瘤切除区域感觉、运动、语言或者视觉方面的缺陷,显著减少永久神经功能缺陷的发生率。例如,体感诱发电位可以用于对中央沟的定位,唤醒手术及直接电刺激用于语言功能定位,皮层和皮层下刺激及肌电图记录用于运动通路的定位,感觉和运动诱发电位,可以检测皮质脊髓束基本的完整性。凭借上述技术,原来认为不能切除的 Broca 区、Wernick 区、中央区和岛叶肿瘤也可以满意切除而无显著的术后神经功能恶化^[12]。

脑功能是以路径拓扑框架进行连接的,在这一框架内神经网络存在再分布机制。了解个体化的复杂环路,包括皮层功能区以及皮层下的连接,对于优化胶质瘤手术的风险-获益比非常重要。皮层损害很可能由于病变周围或远隔脑区的募集出现功能代偿^[13]。然而,白质纤维损害导致永久的神经功能缺陷的风险非常高,并且不能很好地代偿。因而对功能临界的识别不应仅限于皮层水平,更应该重视皮层下纤维的功能临界的识别。术中唤醒以及电生理监测是关键功能区手术脑功能定位的金标准。以往,皮层及“阳性”功能位点的确定是唤醒手术的主要任务。然而,近来的研究显示明确病变周围“阴性刺激位点”也能够很大程度的保护关键脑区。因而,阴性刺激位点测绘也逐步成为重要功能区手术策略,并可以缩小脑功能作图范围,进一步减小开颅暴露范围^[14]。但是阴性位点的绘图必须建立在技术及结果可靠基础上,否则不能保证手术的安全性。在皮层下水平,高级别的胶质瘤通常会推移改变纤维束的位置,而低级别的胶质瘤可能侵入到纤维束内。皮层下电刺激是术中进行白质纤维束功能实时定位的唯一可靠技术,通过皮层以及皮层下电刺激能够更好的保护神经功能。目前研究证实,通过结合 iMRI 以及皮层、皮层下电生理检测能够增加手术的安全性,更好的保护患者神经功能。最后,根据路径拓扑神经网络再分布特点,功能区的浸润性脑肿瘤也可以采取分期切除的策略^[15]。

2.5 肿瘤切除结果的 iMRI 判定 一般来说,iMRI 对

切除程度的判断是通过对比术前和术中的影像进行的,从病变信号强度、弥散特点和增强形式总的变化得出结论;并且,恶性胶质瘤的手术切除强调术后 48~72 h 内复查 MRI,评价手术切除程度,而这一任务可以在 iMRI 手术单元提早到术后即刻进行。在低级别胶质瘤中,完整或扩大的切除能够使患者获益,然而低级别胶质瘤的弥漫浸润的特性使得在显微镜下对肿瘤和正常脑组织的区分尤为困难。而 iMRI 则能够在术中鉴定肿瘤残余,使完整切除成为可能。目前对于 iMRI 应用于低级别胶质瘤手术治疗的报道较少,但目前的报道证实了 iMRI 不仅能够提高低级别胶质瘤的切除率,还能够进一步改善患者的预后。iMRI 在高级别胶质瘤手术中的应用较为广泛,并且得到了较为一致的结论,即 iMRI 能够提高高级别胶质瘤的手术切除率,并改善患者预后,但目前仍然缺乏进一步的高级循证医学证据。除了胶质瘤,iMRI 还在垂体肿瘤以及颅底肿瘤当中有着较为广泛的应用。

虽然,iMRI 的应用能够检测肿瘤残余,提供实时影像学变化。但是,有些影像学变化是术后反应,而不代表肿瘤残留。例如,手术腔边缘常出现对比增强,甚至在术前无对比增强的区域出现强化。多数情况下,这些增强区域往往是由于血脑屏障不完整,血管的充盈和小血管的开放与造影剂的溢出造成的,而且随着时间和重复检查而强化加重,尤其是电凝过的区域。瘤腔中的血液成分,如各种手术止血材料吸附的血液,会使 T₁ 信号变短,如果不和术前的 T₁ 像进行比较,会误认为是局部增强。把微量的肿瘤残余和血管增强完全区分开来非常困难,尤其是肿瘤在术前就已表现出结节样的增强。对于模棱两可的增强,应该进行术中探查,对确认病灶进行再切除,病灶不能确认或顾及功能而无法切除时在术后随访中需给予特别关注。

有些方法可以辅助进行肿瘤切除程度的判断,包括换用不同的造影剂、术腔滞留造影剂的灌洗和吸引设备等。灌注成像技术,动态对比增强技术以及术中 MRS 技术可以辅助鉴别肿瘤残留和非特异性增强^[16]。

2.5.1 动态磁敏感对比磁共振成像 (dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging, DSC-MRI) 是通过输注传统的磁共振对比剂,以 T₂ 加权梯度回波序列作为序列基础,根据不同组织间的磁敏感性差异提供图像对比增强,可同时获得磁距图像和相位图像,计算出局部脑血流和局部脑血

容量图。DSC-MRI 在术中可以重复多次进行,因为先前输注的对比剂已导致所需的 T_1 效应饱和,而又不影响 T_2 加权成像。术中 DSC-MRI 检查,并与术前 DSC-MRI 相比,可以区分肿瘤残留和手术伪像。

2.5.2 动态对比增强 MRI (dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI) 是另一个 iMRI 序列选择,需要 3.0 T 磁共振设备。DCE-MRI 较 DSC-MRI 需时虽长,优点是可以同时获得 T_1 加权成像。在 DCE-MRI 中,需要分析容积转运常数。由于对比剂的输注, T_1 缩短,导致 T_1 加权像的信号强度增加。按照药代动力学模型,分析在 T_1 加权成像中信号强度增加的斜率,以此鉴别残留的实体肿瘤和手术造成的术腔边缘对比增强,并获得了组织学研究的支持。肿瘤信号强度的斜率快速爬升,而脑组织是低幅波动曲线。DCE-MRI 能否在术中多次重复应用以及是否也受可吸收的止血剂的影响,还需进一步研究证实。

2.5.3 术中实时 MRS 有可能成为高场强 iMRI 的一个重要发展方向,通过对脑胶质瘤手术切缘组织性质的实时分析,引导手术切除范围更逼近实际的肿瘤组织学边界。活检证实,脑肿瘤不增强部分,可以被 MRS 描绘。术中对残留肿瘤的识别率,敏感度为 85.7%,特异度为 100%^[17]。然而,手术切除腔中的充填的空气妨碍 MRS,小的残留也可能发现不了,并且由于时间的限制,这种方法也不可能对全部切除腔边缘进行术中勘查,因此被监视的区域就有限制。

3 磁共振数字化手术单元

高场强 iMRI 以其高效、实时、时空分辨力高以及脑功能与代谢成像等技术优势,为神经导航外科的发展开辟了一片崭新天地,同时也激发了人们对于技术进步的更多期待:① iMRI 设备和技术的不断完善,包括高场强、高梯度性能、高线圈密度、多通道信号采集和高性能计算机等。② 创建以 iMRI 为中心的数字化神经外科手术中心,交互融合多种微侵袭新技术,使手术创伤更小,疗效更好。③ 应用高场强甚至超高场强 iMRI,实施术中 BOLD、DTI 与 MRSI 等实时成像与导航手术。

以高场强 iMRI 为基础的磁共振数字化手术单元代表着神经外科手术已由传统的手-眼协调式手术向数字交互引导式手术转化。因此,未来神经外科数字化手术单元除了 iMRI 以外,还可能集成血管造影、PET-CT 等各种尖端医疗科技于同一屋檐下,借助集成设计的转运床,可以根据患者的需要和手

术的情况选择最合适的成像设备,服务于神经外科复合手术诊治平台,为医生提供更多、更及时、更准确的医疗信息。在影像技术发展层面,多模态为基础的影像会将解剖和病理变化整合为能够立即识别的同一个直观框架,实时三维追踪导航。分子标志技术也可以引入多模态影像,直接测定组织特征。数字交互引导手术也可以同治疗设备整合(包括影像引导的机器人系统)。磁共振数字化手术单元通过与科技的紧密结合,完美的诠释了神经外科手术的艺术。

【参考文献】

- [1] Kubben PL, ter Meulen KJ, Schijns OE, *et al.* Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12: 1062-1070.
- [2] Senft C, Forster MT, Bink A, *et al.* Optimizing the extent of resection in eloquently located gliomas by combining intraoperative MRI guidance with intraoperative neurophysiological monitoring [J]. *J Neurooncol*, 2012, 109: 81-90.
- [3] Schucht P, Beck J, Abu-Isa J, *et al.* Gross total resection rates in contemporary glioblastoma surgery: results of an institutional protocol combining 5-aminolevulinic acid intraoperative fluorescence imaging and brain mapping [J]. *Neurosurgery*, 2012, 71: 927-936.
- [4] Kuhnt D, Bauer MH, Becker A, *et al.* Intraoperative visualization of fiber tracking based reconstruction of language pathways in glioma surgery [J]. *Neurosurgery*, 2012, 70: 911-920.
- [5] Dimou S, Battisti RA, Hermens DF, *et al.* A systematic review of functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging modalities used in presurgical planning of brain tumour resection [J]. *Neurosurg Rev*, 2013, 36: 205-214.
- [6] Schiffbauer H, Berger MS, Ferrari P, *et al.* Preoperative magnetic source imaging for brain tumor surgery: a quantitative comparison with intraoperative sensory and motor mapping [J]. *J Neurosurg*, 2002, 97: 1333-1342.
- [7] Weiss C, Nettekoven C, Rehme AK, *et al.* Mapping the hand, foot and face representations in the primary motor cortex—retest reliability of neuronavigated TMS versus functional MRI [J]. *Neuroimage*, 2013, 66: 531-542.
- [8] Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, *et al.* Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of

and adjustment for bias [J]. *Neurosurgery*, 2008, 62: 564–576.

[9] Grosu AL, Astner ST, Riedel E, *et al.* An interindividual comparison of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl-11C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81: 1049–1058.

[10] Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, *et al.* Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7: 392–401.

[11] Coburger J, Konig RW, Scheuerle A, *et al.* Navigated high frequency ultrasound: description of technique and clinical comparison with conventional intracranial ultrasound [J]. *World Neurosurg*, 2014, 82: 366–375.

[12] Yordanova YN, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake surgery for WHO Grade II gliomas within "noneloquent" areas in the left dominant hemisphere: toward a "supratotal" resection [J]. *J Neurosurg*, 2011, 115: 232–239.

[13] Duffau H. The huge plastic potential of adult brain and the role of connectomics: new insights provided by serial mappings in glioma surgery [J]. *Cortex*, 2014, 58: 325–337.

[14] Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 18–27.

[15] Sarubbo S, Le Bars E, Moritz-Gasser S, *et al.* Complete recovery after surgical resection of left Wernicke's area in awake patient: a brain stimulation and functional MRI study [J]. *Neurosurg Rev*, 2012, 35: 287–292.

[16] Quarles CC, Gore JC, Xu L, *et al.* Comparison of dual-echo DSC-MRI- and DCE-MRI-derived contrast agent kinetic parameters [J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(7): 944–953.

[17] Pamir MN, Ozduman K, Yildiz E, *et al.* Intraoperative magnetic resonance spectroscopy for identification of residual tumor during low-grade glioma surgery [J]. *J Neurosurg*, 2013, 118: 1191–1198.

(2015-10-23 收稿, 2016-04-14 修回)



(上接第 343 页)

[3] Yan H, Bigner DD, Velculescu V, *et al.* Mutant metabolic enzymes are at the origin of gliomas [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(24): 9157–9159.

[4] Van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, *et al.* IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(5): 1597–1604.

[5] Sasai K, Nodagashira M, Nishihara H, *et al.* Careful exclusion of non-neoplastic brain components is required for an appropriate evaluation of O6-methylguanine-DNA methyltransferase status in glioma: relationship between immunohistochemistry and methylation analysis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(8): 1220–1227.

[6] Barker FN, Simmons ML, Chang SM, *et al.* EGFR overexpression and radiation response in glioblastoma multiforme [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(2): 410–418.

[7] 蒋海辉, 任晓辉, 张哲, 等. 间变星形细胞少枝胶质细胞肿瘤分子病理亚型分类研究[J]. *中华外科杂志*, 2013, 51(12): 1104–1109.

[8] 颜青, 张华楸, 王和平, 等. 1077 例胶质瘤的临床和病理学分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2010, 15(5): 267–269.

[9] Lamborn KR, Chang SM and Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis [J]. *Neuro Oncol*, 2004, 6(3): 227–235.

[10] Chang EF, Smith JS, Chang SM, *et al.* Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults [J]. *J Neurosurg*, 2008, 109(5): 817–824.

[11] Chaichana K, Parker S, Olivi A, *et al.* A proposed classification system that projects outcomes based on preoperative variables for adult patients with glioblastoma multiforme [J]. *J Neurosurg*, 2010, 112(5): 997–1004.

[12] Chaudhry NS, Shah AH, Ferraro N, *et al.* Predictors of long-term survival in patients with glioblastoma multiforme: advancements from the last quarter century [J]. *Cancer Invest*, 2013, 31(5): 287–308.

[13] 徐红超, 牟永告, 周旺宁, 等. 规范治疗与脑胶质瘤患者的预后[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2007, 12(5): 259–262.

[14] 陈忠平. 重视胶质瘤的规范化治疗[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2007, 12(5): 257–258.

(2014-08-13 收稿, 2016-03-19 修回)