

. 综 述 .

立体定向活检术在儿童脑干胶质瘤中的应用

王登元 综述 王亚明 白茫茫 审核

【关键词】 胶质瘤;儿童;脑干;弥漫内生型脑桥胶质瘤;立体定向;活检术

【文章编号】 1009-153X(2018)11-0760-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 651.1+1

儿童脑干胶质瘤占儿童颅内肿瘤的10%~15%,预后较差,其中80%为弥漫内生型脑桥胶质瘤(diffuse intrinsic pontine gliomas, DIPG),预后更差,中位生存期只有9个月^[1]。脑干位置较深,由多种神经核团和致密纤维束构成,儿童脑干胶质瘤手术难度大,病死率和并发症发生率均较高,且手术并不能有效改善病人预后^[2]。既往,根据典型影像学特征和临床表现进行经验性放、化疗,但患儿生存期并未显著延长^[3, 4]。立体定向活检术具有微侵袭、安全可靠、诊断率高等特点,可明确病变的性质,从而为制定合理的个体化治疗方案、最大程度的改善病人预后提供帮助。本文从活检术的意义、安全性及有效性、靶点及穿刺路径选择、并发症等方面对立体定向活检术在儿童脑干胶质瘤中的应用做一综述。

1 活检术的意义

立体定向脑干活检术最早报道于1978年^[5],但对儿童脑干胶质瘤是否应该进行活检术,目前争议较大。大部分学者认为活检术并不能有效改善患儿预后以及活检术存在风险,并不推荐活检术。立体定向活检术仅用于临床表现或影像学特征不典型的患儿或相关实验研究。过去,对脑干胶质瘤的诊断主要基于患儿的临床表现、症状持续时间和典型的影像学特征,其中MRI在肿瘤的诊断和预后判断中至关重要。随着影像学技术飞速发展,MRI对脑干胶质瘤定位和定性诊断的特异性越来越高,但基于各类神经影像学的诊断并没有统一标准。Rachinger等^[6]对46例经同一神经放射学专家诊断的成人脑干胶质瘤进行活检术,发现18例组织病理不符合脑干胶质瘤,包括转移瘤、淋巴瘤、海绵状血管瘤、炎性病

变、胶质瘤细胞增生等,依靠影像学对肿瘤级别评估的正确率在高级别胶质瘤为27%、低级别胶质瘤为35%;且不同神经放射医生之间的主观性较大,对同一病例可能有不同的诊断结果。Hankinson等^[4]对北美小儿神经外科医生进行问卷调查发现不同医生对儿童脑干胶质瘤影像学评估的结果和治疗方案的制定具有较大的差异性,并认为儿童脑干胶质瘤单纯基于神经影像学 and 临床表现的诊断和治疗不可靠,不能作为肿瘤的诊疗标准。以往基于影像学诊断的经验性放疗或(和)化疗具有很大的局限性,缺乏循证医学证据,可能会给患儿带来错误或过度的治疗,并不能显著改善脑干胶质瘤患儿的预后。

当前,关于儿童DIPG的治疗,已经由过去放、化疗过渡到对脑干胶质瘤动物模型的建立和靶向治疗的探索,之前的研究大多基于儿童脑干胶质瘤在生物学上类似于成人和儿童幕上恶性肿瘤这一理念,使得儿童脑干胶质瘤的靶向治疗一直未取得实质性进展。最新研究表明儿童脑干胶质瘤有着不同的分子亚型,这些分子或基因的突变不同于儿童幕上肿瘤和成人脑干胶质瘤,而且不同突变类型的预后差异性很大,对药物的应答也不相同^[3, 7-9]。这为儿童脑干胶质瘤个体化治疗以及靶向治疗提供了新思路,对脑干胶质瘤,早期行立体定向活检术有利于对肿瘤预后的判断,同时可为儿童脑干恶性肿瘤的治疗研究提供生物学基础。

2 活检术的安全性有效性

既往,多认为脑干病变立体定向活检术病理诊断率低、手术风险高,并不推荐;但后来研究表明颅内病变立体定向活检术中,病变位置与诊断率、并发症发生率之间没有显著相关性^[10]。Kickingereide等^[11]对脑干肿瘤立体定向活检术的研究发现活检阳性率在94.5%~97.6%,并发症发生率在5.6%~10.6%,活检死亡率在0.5~1.4%。Hamisch等^[12]对735例儿童脑干肿瘤活检术进行分析,诊断率在93.5%~98.1%,

并发症发生率在 4.2%~9.6%，死亡率在 0.2%~1.3%，并认为脑干肿瘤立体定向活检术安全、可靠，可为患儿的个体化治疗提供依据。我们曾对 34 例 DIPG 进行活检术，活检阳性率为 94.1%，并发症发生率为 11.8%，无永久性神经功能障碍，无手术相关死亡^[13]。目前，对儿童脑干胶质瘤的诊疗，多主张早期行立体定向活检术以明确肿瘤的组织病理和分子生物学特征，为患儿提供科学、合理的个体化治疗方案。

目前，常用的活检技术主要包括框架立体定向、无框架立体定向、机器人辅助立体定向。框架立体定向因精确、诊断率高等特点，一度被认为是颅内病变活检术的“金标准”^[14]。但近十年的研究表明框架立体定向活检术和无框架立体定向活检术在诊断率、并发症发生率和手术死亡率方面没有显著性差异^[15]。不过，大多数学者认为框架立体定向相比无框具有更高的稳定性，更适合松果体区、脑干等颅内深部病变活检术。框架立体定向工作流程较复杂，需要安装沉重定位框架，手术舒适度较低，使其在儿童中的应用具有一定的局限性。近几年，新兴多功能机器人辅助立体定向结合两者的优点，无论在手术舒适度还是稳定性方面都更具优势^[16]。目前，国际通用的为 ROSA 机器人系统，具有高精度、多功能性、注册方式多样性等特点，广泛应用于功能神经外科。相比于传统立体定向活检技术，ROSA 系统可与术中 CT 结合，利用 CT 与手术计划影像融合判断术中活检位置的准确性，同时术者可利用机器人的微动能力对误差进行校准，增加操作的精度^[17]。Carai 等^[17]利用 ROSA 机器人系统对 7 例脑干胶质瘤患儿进行活检术，活检阳性率为 100%，并成功对肿瘤进行分子生物学分析。而 Quick-Weller 等^[18]用 ROSA 系统对 5 例脑干胶质瘤患儿进行活检术，没有并发症发生和死亡病例，并依据肿瘤的分子生物学特征对患儿进行个体化治疗，使 2 例避免了不必要的放、化疗。

3 活检术靶点及穿刺途径的选择

对活检术靶点的选择，最理想的是利用同一穿刺途径对增强和非增强区分别取活检组织，但在实际操作中很难实现。一般来讲，颅内病变活检术优先选择增强部分，但 DIPG 增强较少见。若增强部分位于脑干腹侧或靠近神经核团时，靶点选在增强区可能会增加并发症发生率。Puget 等^[19]认为靶点可选在 MRI T₂ (或 Flair) 像高信号区域，或经脑桥臂取脑桥后三分之一部分。脑干病变活检术主要有经额穿

刺途径和经枕下小脑穿刺途径。经额途径一般用于中脑和脑桥上部病变，经小脑途径多用于脑桥下部和延髓病变。Giese 等^[19]对尸体模型研究表明靶点的精确度与穿刺轨迹的长度成反比，经额轨迹平均长度为 (85.9±4.7) mm，MRI 靶点偏差为 (2.2±1.18) mm，而对于平均长度为 (59.5±4.1) mm 的经小脑轨迹，靶点偏差只有 (1.81±0.7) mm。但后来的研究表明经额途径可提供与经小脑途径相当的诊断率 and 安全性，两种穿刺途径在诊断率和并发症发生率方面没有显著性差异^[20]。经额途径较长，可提供相对平行的穿刺轨迹，但扩大的脑室可能限制穿刺路径的设计。Chen 等^[20]认为当一侧经额途径受限时，可对侧穿刺避免穿破脑室引起的出血或脑组织漂移风险。而经小脑途径较短，通过脑桥臂穿刺可经过更少的神经结构。无论选择哪种穿刺途径，都应尽可能避开脑室、血管、小脑幕等结构。

4 活检术常见并发症

脑干活检术并发症发生率总体比较低，主要包括出血和新发的神经功能损伤。Manoj 等^[21]报道永久性神经功能障碍发生率为 2.4%，由手术区域出血引起术后短暂性神经功能障碍发生率为 6.0%，无死亡病例，短暂性神经功能障碍经保守治疗后均得到改善。Puget 等^[19]对 130 例 DIPG 患儿进行活检术，并发症发生率为 3.9%，均为短暂性神经功能障碍，包括颅神经麻痹和/或共济失调；4 例术后 CT 显示术区少量出血，但无相关症状。在儿童生长发育过程中，颅骨厚度变化很大，16 周岁左右才能完全达到成人的厚度。因此，行框架立体定向活检时，可能会产生定位框架相关并发症，如颅骨骨折、硬膜外 (或下) 出血、脑组织损伤、感染、静脉空气栓塞、动静脉瘘等。Furlanetti 等^[22]报道儿童安装立体定向框架时，并发症主要是患儿颅骨骨折。国外有学者认为对年龄小于 2 周岁的患儿，不建议使用框架立体定向活检术^[5]。因此，安装定位框架时应注意旋转螺丝钉的力度，一般以拇指和食指旋紧为宜。另外，Pierre-Aurelien 等^[23]曾报道 2 例 DIPG 患儿行立体定向活检术后，肿瘤细胞沿穿刺轨迹种植转移，脑脊液循环可能增加播散转移风险，穿刺应避免脑室系统。

总之，儿童脑干病变立体定向活检术安全、可靠，具有较高诊断率。传统基于影像特征的儿童脑干胶质瘤诊疗不能明显改善患儿的预后，不能做作为肿瘤的诊疗标准。早期行立体定向活检手术，明确病变组织病理学特征，可指导后续个体化治疗方

案的制定,为靶向治疗的研究提供新的方向。

【参考文献】

- [1] Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(3): 241-248.
- [2] Alaqeel AM, Sabbagh AJ. Pediatric brainstem tumors. Classifications, investigations, and growth patterns [J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2014, 19(2): 93-99.
- [3] Bredlau AL, Korones DN. Diffuse intrinsic pontine gliomas: treatments and controversies [J]. *Adv Cancer Res*, 2014, 121: 235-259.
- [4] Hankinson TC, Campagna EJ, Foreman NK, *et al*. Interpretation of magnetic resonance images in diffuse intrinsic pontine glioma: a survey of pediatric neurosurgeons [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2011, 8(1): 97-102.
- [5] Puget S, Beccaria K, Blauwblomme T, *et al*. Biopsy in a series of 130 pediatric diffuse intrinsic Pontine gliomas [J]. *Childs Nerv Syst*, 2015, 31(10): 1773-1780.
- [6] Rachinger W, Grau S, Holtmannspotter M, *et al*. Serial stereotactic biopsy of brainstem lesions in adults improves diagnostic accuracy compared with MRI only [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(10): 1134-1139.
- [7] Buczkowicz P, Hoeman C, Rakopoulos P, *et al*. Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(5): 451-456.
- [8] Chheda ZS, Kohanbash G, Okada K, *et al*. Novel and shared neoantigen derived from histone 3 variant H3.3K27M mutation for glioma T cell therapy [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(1): 141-157.
- [9] Hassan H, Pinches A, Picton SV, *et al*. Survival rates and prognostic predictors of high grade brain stem gliomas in childhood: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurooncol*, 2017, 135(1): 13-20.
- [10] Field M, Witham TF, Flickinger JC, *et al*. Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy [J]. *J Neurosurg*, 2001, 94(4): 545-551.
- [11] Kickingereder P, Willeit P, Simon T, *et al*. Diagnostic value and safety of stereotactic biopsy for brainstem tumors: a systematic review and meta-analysis of 1480 cases [J]. *Neurosurgery*, 2013, 72(6): 873-882.
- [12] Hamisch C, Kickingereder P, Fischer M, *et al*. Update on the diagnostic value and safety of stereotactic biopsy for pediatric brainstem tumors: a systematic review and meta-analysis of 735 cases [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2017, 20(3): 261-268.
- [13] 王登元,白茫茫,张剑宁,等.立体定向活检术在儿童弥漫内生型脑桥胶质瘤诊断中的应用[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2018, 17(3): 207-211.
- [14] 魏祥品,傅先明,汪业汉,等.颅内特殊部位病变的立体定向活检术[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2006, 11: 591-593.
- [15] Georgiopoulos M, Ellul J, Chroni E, *et al*. Efficacy, safety, and duration of a frameless fiducial-less brain biopsy versus frame-based stereotactic biopsy: a prospective randomized study [J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2018, 79(1): 31-38.
- [16] De Benedictis A, Trezza A, Carai A, *et al*. Robot-assisted procedures in pediatric neurosurgery [J]. *Neurosurg Focus*, 2017, 42(5): E7.
- [17] Carai A, Mastronuzzi A, De Benedictis A, *et al*. Robot-assisted stereotactic biopsy of diffuse intrinsic pontine glioma: a single-center experience [J]. *World Neurosurg*, 2017, 101: 584-588.
- [18] Quick-Weller J, Tritt S, Behmanesh B, *et al*. Biopsies of pediatric brainstem lesions display low morbidity but strong impact on further treatment decisions [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 44: 254-259.
- [19] Giese H, Hoffmann KT, Winkelmann A, *et al*. Precision of navigated stereotactic probe implantation into the brainstem [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 5(4): 350-359.
- [20] Chen SY, Chen CH, Sun MH, *et al*. Stereotactic biopsy for brainstem lesion: comparison of approaches and reports of 10 cases [J]. *J Chin Med Assoc*, 2011, 74(3): 110-114.
- [21] Manoj N, Arivazhagan A, Bhat DI, *et al*. Stereotactic biopsy of brainstem lesions: Techniques, efficacy, safety, and disease variation between adults and children: a single institutional series and review [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2014, 5(1): 32-39.
- [22] Furlanetti LL, Monaco BA, Cordeiro JG, *et al*. Frame-based stereotactic neurosurgery in children under the age of seven: Freiburg University's experience from 99 consecutive cases [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2015, 130: 42-47.
- [23] Pierre-Aurelien B, Alexandru S, Federico DR, *et al*. Diffuse intrinsic pontine glioma in children: document or treat [J]? *World Neurosurg*, 2016, 93: 485 e11-14.

(2018-06-03收稿,2018-07-23修回)