

· 综 述 ·

# 神经导航在胶质瘤术中应用的研究进展

石 勇 综述 秦 军 审校

【关键词】胶质瘤;神经导航;显微手术

【文章编号】1009-153X(2022)04-0308-03

【文献标志码】A

【中国图书资料分类号】R 739.41; R 651.1\*1

胶质瘤是中枢神经系统中最多见的原发性恶性肿瘤,恶性程度高,生长速度快,复发率高,预后极差<sup>[1]</sup>。胶质瘤以手术为主,术中实现肿瘤最大范围切除,可提高病人生存率。虽然,神经导航为肿瘤最大范围切除提供了强大支撑,但是易产生脑移位、不能在术中提供实时成像。因此,需要结合术中超声、术中磁共振成像、荧光诱导技术等技术来弥补其缺陷,以达到肿瘤安全切除且保护神经功能,提高病人的生存率和生活质量。现将神经导航在胶质瘤术中的应用进展综述如下。

## 1 神经导航系统

**1.1 Medtronic AxiEM 立体定向导航系统** 此立体定向导航系统应用三个正交的电磁线圈围绕在头部周围而建立一个低能磁场,产生一定的方向和空间位置。通过粘贴式标签贴在头皮上,跟踪器也包含一个传感器,可以测量其在磁场中的位置和方向。将病人的颅骨解剖结构注册到基于皮肤的跟踪器后,即使更换手术体位,Medtronic 系统也可以在空间中定位,获取病人头部所需的数字信息。AxiEM 系统的柔性探针在弯曲时可保持定位精度,并为神经导航带来独特的益处。优势:形成的电磁系统在一定的范围覆盖,可保持手术区域无菌状态;不影响术者操作及相关人员的移动,不会使导航信号中断。劣势:由于形成磁场,如电钻、牵开器、麻醉设备均可影响,可能会影响精确度。Amin 等<sup>[2]</sup>研究发现该导航对胶质瘤定位快速、有效,提高精确度。

**1.2 Stryker iNtellelect 立体定位导航系统** 该系统原理是对直接放置在皮肤上的发光二极管(light emitting diode, LED)进行主动光学跟踪,有 31 个红外 LED 的

面罩连接到病人的面部和额头,同时红外 LED 也位于手术器械上。只要 LED 保持在摄像头系统可识别范围内,可将病人的图像调整到适合手术目的的最佳状态,可调整图像的大小,位置和阴影,或对所选区域的大小或体积进行测量,然后病人数据传输到导航系统的跟踪器,在导航系统上被识别。为了能够紧密匹配,还需登录导航,检测 CT 影像与病人实际解剖结构的匹配情况。如匹配程度高,便在导航系统监视器上可视<sup>[3,4]</sup>。优势:立体定向探头是无线的,因此可以在红外热像仪的视场内自由移动。劣势:由于是面罩,如正面入路靠近手术切口,保持无菌区较有难度。Bentsion 等<sup>[5]</sup>将该导航结合 CT、MRI 通过预定的路径进行近距离放疗,结果证实是一种无创且可耐受的方法,可提高某些肿瘤病人无法手术的生存率。

**1.3 BrainLab VectorVision 立体定向导航系统** 该系统通过使用定义的几何参考阵列(通过球形安装的反射镜或安装在颅骨固定阵列上或通过连接到颅骨夹的关节臂直接固定在病人身上)的无源光学跟踪进行操作。既用作发射器又用作接收器的红外摄像机能够通过将红外光从附着在参考阵列和各种手术器械上的球形基准点反射出去,从而在空间上定位病人的解剖结构和手术器械。优势:磁头稳定和精度高,像 Stryker 系统一样,BrainLab 指示器是无线的,允许在无菌区域使用,并且可以在距 BrainLab 计算机任何距离的地方使用。与 Medtronic AxiEM 系统不同,BrainLab 系统可以连续导航,并且可以在金属仪器附近使用。劣势:激光光学对准很难在发际线后面以及发汗或发亮的皮肤,Mayfield 钉扎系统与术中 DYNA CT 不兼容。Jung 等<sup>[6]</sup>发现使用该导航系统对肿瘤立体定向活检、皮肤切口设计具有帮助。

## 2 神经导航联合其他技术的应用进展

**2.1 术中超声(intraoperative ultrasound, iUS) iUS 于**

20 世纪 80 年代初期应用于神经外科,是一种高效且省时的方法,有着便携、价格经济实惠等优点,利用脉冲回波技术,依靠压电换能器,以 1~20 MHz 的频率发射脉冲产生回声波。但其所识别的解剖学层次及分辨率较为局限,有时使手术医生难以找到适合的解剖部位。iUS 可分为线性阵列 iUS(linear array iUS, liUS)和常规弯曲或扇形阵列 iUS(curved or fan array iUS, ciUS),前者优于后者,但是对低级别胶质瘤的特异性和敏感性较低。在临床应用中,为产生三维图像,可以使用预先校准的二维跟踪相控阵探头,再采取三维探针在手术过程中多次采集三维体积,通过以锥形方式倾斜探头的方式获取 200~300 张图像,可三维重建体积,然后将其用于导航。

有学者把 liUS 和导航结合<sup>[7,8]</sup>,优势:第一,在使用超声过程中穿透深度采用 4.5 cm 可提高对组织的分辨率和精确定位肿瘤的残留;第二,该型超声因其独特的紧凑设计和曲棍棒状的设计,可在切除腔内直接进行扫描,无需其他灌溉填充切除腔,对难以达到的位置也可使用;第三,liUS 在高级别胶质瘤中检测肿瘤残余接近术中 MRI,其敏感性更高,特异性类似,是检测小的肿瘤和肿瘤浸润的重要方式,有时可直接评估正常组织与病理组织;第四,可检测出细微的脑移位,为最大范围切除提供帮助,提高安全性。劣势:在成像过程中有伪影存在,术腔内的血液及止血剂会混淆图像解释,liUS 的视野小于 ciUS,对于直径约 1 cm 的肿物很难检测到,可能造成肿瘤的遗漏。Liang 等<sup>[9]</sup>将 iUS 与神经导航结合证实其优越性,可在术中快速提供图像,补偿脑移位,耗时少且对于实质性肿瘤的识别非常敏感,提高肿瘤切除范围,降低肿瘤的残余。有报道显示,高级别胶质瘤术中,应用 iUS 与导航结合,肿瘤全切除率达 95.5%。Moiyadi 和 Shetty<sup>[10]</sup>报道在病人清醒状态下,使用导航引导的三维 iUS 辅助切除功能区胶质瘤,肿瘤全切除率为 78%,使此类病人受益。

2.2 术中磁共振成像(intraoperative magnetic resonance imaging, iMRI) iMRI 于 20 世纪 90 年代中期被首次应用于手术,分为低场强 MRI(0.15~0.5 T)和高场强 MRI(1.5~3.0 T),无论是高场强或是低场强,都可对肿瘤可视化。标准的立体定向导航的局限性在于术中不能及时进行数据更新,操作易失误,同时脑脊液的释放、脑组织水肿以及肿瘤的切除等都会引起脑漂移,因此需要术中实时成像来检测脑移位而引起导航误差,iMRI 与神经导航的结合则可弥补这些局限性。优势:第一,iMRI 对判断胶质瘤

完整切除范围效果较好,且损伤肿瘤周围组织的概率较小,最大程度地保留神经功能;第二,iMRI 成像分辨率高,可对较小的肿瘤及残留进行识别,以便术中及时处理;第三,术中可纠正脑移位,实时显示病灶切除进展,减小误差,同时有助于外科医生制定安全可行的手术计划<sup>[11,12]</sup>。劣势:术中切除肿瘤,可使血脑屏障破坏,可能会造成增强显影剂进入肿瘤腔,混淆影像学的表现,影响判断;iMRI 费用昂贵,手术及麻醉时间延长,感染几率增加,目前尚未普遍应用于临床,可取经验较少。癫痫是胶质瘤的症状之一,癫痫的控制与肿瘤是否完全切除有关,因此对肿瘤范围的识别极为重要。有研究发现肿瘤继发性癫痫使用高场强 iMRI 与神经导航结合可提高胶质瘤切除率,降低神经系统的并发症以及使肿瘤性癫痫得到有效控制<sup>[13]</sup>。

2.3 荧光引导切除技术 术中常用显像剂有 5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)、荧光素钠、吲哚菁绿、纳米探针等。5-ALA 已经得到美国食品药品监督管理局批准,作为高级别胶质瘤术中成像剂,得到广大神经外科医师认可<sup>[14]</sup>。5-ALA 是通过人体中血红蛋白代谢途径产生,可跨过血脑屏障,可在浸润的肿瘤细胞和上皮中聚集,被肿瘤细胞吸收可转化为荧光可识别产物原卟啉 IX(protoporphyrin, PpIX),能够在蓝光(400~410 nm)照射而形成紫红色荧光。5-ALA 常用口服剂量为 20 ml/kg,给药后 6~8 h,肿瘤 PpIX 达到峰值,除了短暂性肝酶的升高和皮肤光敏感外,5-ALA 相对安全。优势:第一,无需考虑脑移位,可更好地显示肿瘤与正常脑组织的边界,更大范围的切除;第二,5-ALA 敏感性及特异性高,特别是对高级别胶质瘤,降低漏诊率;第三,操作过程简便易行,给药途径方便。劣势:若肿瘤组织与正常脑组织界限不清楚或者肿瘤被正常脑组织覆盖,显微镜下易产生视野盲角,影响肿瘤全切除;低级别胶质瘤、炎症反应、脑组织水肿都可产生假阳性。5-ALA 开始可在表面识别肿瘤,切除后进行白光和荧光交替使用,可及时发现肿瘤残余,同时结合神经导航可提高对肿瘤的敏感性,是实现高级别胶质瘤最大范围切除<sup>[15,16]</sup>。

2.4 多模态神经导航 是指运用多种辅助检查,如 CT、MEG、MRI、fMRI 等进行三维重建。其优势有:第一,应用多模态神经导航可使定位较为精准,能较好显露肿瘤的空间位置,了解肿瘤内部及周围组织结构;第二,由于颅底血管、神经及脑组织相对固定,所以脑脊液流失并未造成术中引导的偏差,对脑漂

移的影响也较小;第三,将影像学的脑部解剖与功能及代谢信息融合,可显示重要神经传导束和血管之间的关系,有利于切口设计,选择最合适的手术入路;第四,术前多种影像学的融合再结合 iMRI,可使功能区肿瘤病人受益;第五,多模态神经导航与显微镜结合,能根据导航的提示在显微镜的视野中进行实时导航,增强手术的有效性和安全性。劣势:该技术准确性会因术中脑脊液的流出而受影响;需要有配套的手术硬件设施,大范围的推广受限。有研究指出,多模态神经导航的使用有利于血管成像,可显示肿瘤与血管之间的关系,能指导术者在安全范围内最大化切除肿瘤,同时有利于脑功能和语言区的保护<sup>[17,18]</sup>。

总之,神经导航联合 iUS、iMRI、荧光引导技术以及多模态神经导航在胶质瘤最大范围切除上有很大进步,可提高残余肿瘤的检出和病人的生存率。但是每一项技术都有其优缺点,需要综合考虑选择最佳的方案,使病人受益。5-ALA 敏感度高, iMRI 分辨率高,两者可提高界定肿瘤最大切除范围,同时保留神经功能。iUS 特异性高,可降低误诊率。随着技术的不断更新,多模态神经导航联合经颅磁刺激、运动诱发电位、皮层和束带刺激以及术中电生理检测的发展,使肿瘤完整切除可能性提高,同时肢体和语言功能的损害发生率下降,相信将来会有新的创新技术应用用于胶质瘤手术。

### 【参考文献】

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015 [R]. *Neuro Oncol*, 2018, 20: iv1–iv86.
- [2] Amin DV, Lozanne K, Parry PV, *et al.* Image-guided frameless stereotactic needle biopsy in awake patients without the use of rigid head fixation [J]. *J Neurosurg*, 2010, 114: 1–7.
- [3] Giamouriadis A, Perera D, Safdar A, *et al.* Safety and accuracy of frameless electromagnetic-navigated (AXIEMTM)-guided brain lesion biopsies: a large single-unit study [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2019, 161(12): 2587–2593.
- [4] Kim YH, Jung DW, Kim TG, *et al.* Correction of orbital wall fracture close to the optic canal using computer-assisted navigation surgery [J]. *J Craniofac Surg*, 2013, 24(4): 1118–1122.
- [5] Bentsion DL, Gvozdev PB, Sakovich VP, *et al.* The first experience in interstitial brachytherapy for primary and metastatic tumors of the brain [J]. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*, 2006, (1): 18–21.
- [6] Jung TY, Jung S, Kim TI, *et al.* Application of neuronavigation system to brain tumor surgery with clinical experience of 420 cases [J]. *Minim Invasive Neurosurg*, 2006, 49(4): 210–215.
- [7] Moiraghi A, Prada F, Delaidelli A, *et al.* Navigated intraoperative 2-dimensional ultrasound in high-grade glioma surgery: impact on extent of resection and patient outcome [J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2020, 18(4): 363–373.
- [8] Coburger J, Scheuerle A, Kapapa T, *et al.* Sensitivity and specificity of linear array intraoperative ultrasound in glioblastoma surgery: a comparative study with high field intraoperative MRI and conventional sector array ultrasound [J]. *Neurosurg Rev*, 2015, 38(3): 499–509.
- [9] Liang C, Li M, Gong J, *et al.* A new application of ultrasound-magnetic resonance multimodal fusion virtual navigation in glioma surgery [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(23): 736.
- [10] Moiyadi A, Shetty P. Early experience with combining awake craniotomy and intraoperative navigable ultrasound for resection of eloquent region gliomas [J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2016, 78(2): 105–112.
- [11] Coburger J, Wirtz CR, König RW. Impact of extent of resection and recurrent surgery on clinical outcome and overall survival in a consecutive series of 170 patients for glioblastoma in intraoperative high field magnetic resonance imaging [J]. *J Neurosurg*, 2017, 61: 233–244.
- [12] 周权伟,夏力,何科君,等.术中磁共振成像联合神经导航在岛叶胶质瘤显微手术中的应用[J].中南大学学报(医学版),2018,43(4):383–387.
- [13] Roessler K, Hofmann A, Sommer B, *et al.* Resective surgery for medically refractory epilepsy using intraoperative MRI and functional neuronavigation: the Erlangen experience of 415 patients [J]. *Neurosurg Focus*, 2016, 40(3): E15.
- [14] Hadjipanayis CG, Stummer W, Sheehan JP. 5-ALA fluorescence-guided surgery of CNS tumors [J]. *J Neurooncol*, 2019, 141(3): 477–478.
- [15] Giordano M, Gallieni M, Zaed I, *et al.* Use of frameless stereotactic navigation system combined with intraoperative magnetic resonance imaging and 5-aminolevulinic acid [J]. *World Neurosurg*, 2019, 131: 32–37.

(下转第 313 页)