

胶质母细胞瘤的手术治疗进展

亚森·奥斯曼, 艾山·艾麦尔, 周庆九*

新疆医科大学第一附属医院神经外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年3月11日; 录用日期: 2023年4月7日; 发布日期: 2023年4月14日

摘要

胶质母细胞瘤(GBM)是一种高度侵袭性疾病, 预后不良。尽管近年来在治疗方面有所进展。手术切除肿瘤仍然是这些患者的主要治疗方法。尤其是在与辅助放化疗相结合的情况下, 手术切除肿瘤仍然是治疗这些患者的主要选择。在本研究中, 我们进行了全面的文献综述, 探讨了外科治疗的最新进展和未来趋势。

关键词

胶质母细胞瘤, 手术切除范围, 肿瘤残余体积, 术中磁共振成像, 术中荧光

Advances in Surgical Treatment of Glioblastoma

Yasen Aosiman, Aishan Aimaier, Qingjiu Zhou*

Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 11th, 2023; accepted: Apr. 7th, 2023; published: Apr. 14th, 2023

Abstract

Glioblastoma (GBM) is a highly aggressive disease with a poor prognosis. Although there have been advances in treatment in recent years. Surgical resection of the tumor remains the primary treatment for these patients. Especially in combination with adjuvant radiotherapy, surgical resection of the tumor remains the main option for the treatment of these patients. In this study, we performed a comprehensive literature review to explore the latest advances and future trends in surgical treatment.

*通讯作者。

Keywords

Glioblastoma, Extent of Surgical Resection, Residual Tumor Volume, Intraoperative Magnetic Resonance Imaging, Intraoperative Fluorescence

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 简介

胶质母细胞瘤(GBM)是成人最常见的原发性恶性脑肿瘤(Glioblastoma is the most common and malignant primary brain tumor in adults), 5 年死亡率为 90% [1] [2]。美国每年报告的病例超过 1 万例[3]。我国脑胶质瘤年发病率为 5~8/10 万, 5 年病死率在全身肿瘤中仅次于胰腺癌和肺癌[4]。

几十年来, GBM 的标准治疗包括手术切除后的辅助放疗[5]。但自 2005 年起, 辅助替莫唑胺联合术后放疗成为新的标准治疗方法, 提高了这些患者的中位生存期[6] [7]。最大限度的安全切除仍然是这种治疗的一个基本部分, 也是对这些病人进行手术的主要目标。由于它与患者的生存期有关, 因此在对这些患者进行手术治疗时的主要目标是延长生存期[8]。

为了实现这一目标, 新的技术和手术辅助手段(如荧光引导手术、术中磁共振成像(iMRI)、术中超声(IIOUS))在过去几年中得到了研究和应用。然而, 临床研究的结果仍然存在争议, 目前研究的样本量均相对较小, 且均为回顾性研究, 以上新技术联合辅助胶质瘤手术的效果有待进一步研究。在本文中, 我们对 GBM 手术治疗的最新技术和未来趋势进行了全面的文献综述。

2. 切除范围与残余肿瘤体积: 共识与争议

切除范围(EOR)是 GBM 手术治疗中研究最多的话题之一。一方面, 已经证明 EOR 影响 GBM 患者的总生存期(OS); 另一方面, 关于 EOR 的最佳阈值也存在很多争论。Lacroix 等人被高度引用的论文描述说, EOR $\geq$ 的中位生存率从 8.8 个月提高了 98% (95%的置信度至 13 个月(95% CI11.4~14.6), $p < 0.0001$ [9]。此外, 他们报告了 EOR 与生存之间更强的关联预后因素如年龄和 Karnofsky 性能评分(KPS)是有利的。然而, 在解释结果时必须更加谨慎, 因为新诊断 GBM 和复发性 GBM 未单独评估。Orringer 等人回顾性评价 46 例新诊断 GBM, 并得出 EOR 大于 90%为 GBM 与 1 年生存率显著相关[10]。

Oppenlander 等研究了 170 例复发性 GBM 患者, 报告了 EOR $\geq 80\%$ 患者的 OS 改善[11]。他们强调, 与 EOR $< 80\%$ 的患者相比, EOR $\geq 80\%$ 的患者在术后早期出现神经系统疾病的风险更高[11]。然而, 这种增加的风险并没有持续超过 30 天。另一项针对 500 名新诊断的 GBM 患者的研究显示, EOR 对 OS 的影响也有类似的结果[12]。尽管更高的 EOR 与更高的生存率相关, 但次全切除(STR)在 GBM 患者中的作用得到了证实, 因为 EOR 仅为 78% [12]。这对于肿瘤位于邻近或在功能区内的患者尤其重要, 在这些患者中, EOR $\geq 98\%$ 可能是不可能实现的。然而, 一项涉及 345 例新诊断的 GBM 患者的研究表明, 肿瘤完全切除与生存率显著提高相关(HR: 0.6, $p = 0.003$), 而接受不完全切除的患者的 OS 并不比接受穿刺活检的患者长[13]。

Bloch 等人证实, 无论初始 EOR 如何, 复发时全切除(GTR)与提高生存率相关。他们报告了在复发时接受 GTR 时, 初始 STR 患者的生存期改善(15.9 个月至 19 个月, $p = 0.004$) [14]。一项荟萃分析纳入 1507 例患者, 包括 1335 例复发再手术(89%), 24 例复发肿瘤中有 3 例在复发时最大限度地切除与改善生

存率显著相关[15]。

另一项荟萃分析研究了 1618 名患者的 3 个回顾性和 3 个随机对照试验,并得出结论,与 STR 相比,GTR 与更大的 1 年 OS 和 PFS 相关[16]。Chaichana 等人评估了 RV 和 EOR 与新诊断 GBM 患者生存的关系,并建立了最低 EOR 和最大 RV 阈值。他们报告说,生存和复发的最低 EOR 阈值为 70%,而生存和复发的最大 RV 阈值为 5 cm³ [17]。在另一项回顾性研究中,Chaichana 等人评估了 84 例新诊断的 GBM 患者,这些患者根据术前影像学被认为适合 GTR。RV 和 EOR 与生存率独立相关。此外,他们报道了对 OS 影响最大的 RV 和 EOR 分别为 <2 cm³ 和 >95% [18]。

Bette 及其同事回顾性研究了 209 例新诊断的 GBM 患者,并证实手术切除仍然是一个主要的预后因素,因为即使在调整了年龄、KPS、MGMT 状态和辅助放化疗等其他预后因素的模型后,RV 仍然与生存显著相关[19]。2022 年 GBM 切除范围的黄金法则是:在不引起神经功能恶化的情况下,尽可能多地切除增强肿瘤。由于大多数已发表的研究都是基于回顾性分析,因此医学文献提供的关于这一主题的证据水平有限。需要新的前瞻性随机研究来解决这一与 GBM 患者手术治疗相关的重要问题。

3. 荧光引导手术:一项不可或缺的创新

考虑到更高的 EOR 和更小的 RV 可以改善 GBM 患者的 OS 和 PFS,因此有必要开发旨在提高切除率而不引起神经系统疾病的新技术。5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)是血红蛋白的天然前体,是一种荧光染料,在手术前 2~3 小时口服后,肿瘤细胞更容易吸收[20]。改良的神经外科显微镜可以看到来自肿瘤细胞的荧光,从而提高 EOR。在此背景下,Stummer 等人对 322 例疑似恶性胶质瘤患者进行了一项多中心随机对照试验,以调查 5-ala 诱导的荧光是否对 EOR 和 6 个月无进展生存有显著影响,并通过 MR 图像评估。5-ALA 组中 65% 的患者实现了 GTR,而白光组为 36% ($p < 0.0001$) [20]。

与 iMRI 相比,5-ALA 检测高级别胶质瘤(HGGs)切除腔边界肿瘤浸润的敏感性和特异性更高[21]。在一项涉及 33 例符合 GTR 的 GBM 患者的前瞻性研究中,证实了联合使用 5-ALA 引导的切除和 iMRI 对 EOR 的影响[22]。本组患者采用 5-ALA 和 iMRI 联合入路。对照组通过回顾性配对评估选择 144 例 iMRI 辅助手术患者。联合治疗组的平均 EOR (99.7%)显著高于单独组 iMRI (97.4%), $p < 0.004$ 。此外,联合治疗组 GTR 发生率显著高于对照组(100% vs. 82%, $p < 0.01$)。另一项涉及 72 例 GBM 患者的研究表明,在毗邻皮质脊髓束的肿瘤中,当 5-ALA 引导切除结合术中单极成像时,GTR 的发生率更高[23]。

在神经外科领域,它于 20 世纪 90 年代末在日本首次用于 30 名患者,并显示出有希望的结果。一项前瞻性研究评估了荧光引导手术对 80 例 GBM 患者 GTR 和生存的影响。作者报告了荧光素引导手术患者的 GTR 发生率明显高于常规手术患者(83% vs. 55%)。然而,两组患者的生存率并无差异。其他研究证实荧光素钠是安全的,并且可以在增强肿瘤的完全切除中获得较高的成功率[24] [25]。

4. 术中 MRI: 技术进步与医学证据

自 1993 年以来,术中 MRI 一直被用作胶质瘤手术的辅助工具,当时它首次由布里格姆妇女医院引入[26]。众所周知,脑移位现象降低了常规神经导航在脑肿瘤切除术中的准确性。因此,这项创新技术背后的主要思想是通过术中更新 MR 图像提高 EOR 的可能性。这种实时评估允许在同一手术中进一步切除的可能性[27]。然而,目前支持这一做法的证据仍然有限,因为大多数关于 iMRI 的研究都是回顾性队列研究和病例对照研究。

虽然已证明 iMRI 可提高脑肿瘤患者的 EOR,但缺乏高水平的证据支持使用这一技术进步可显著改善 PFS、OS 和生活质量。此外,iMRI 与较长的手术时间有关,意味着使用合适的手术器械,这可能导致较高的治疗费用[28]。为了研究 iMRI 是否为 GBM 患者提供了显著的生存益处,需要进行更大样本量和长期随访的新的随机对照试验。

5. 术中超声：一种广泛使用和廉价的检查工具

术中超声(IOUS)被认为是脑肿瘤手术治疗中广泛使用和廉价的辅助工具。过去几十年的几项研究已经证明了它的好处[29]。Jakola 等人研究了基于 3D 超声的导航系统对 88 例胶质瘤患者生活质量(QOL)的影响。他们认为使用 IOUS 可能与这些患者生活质量的保存有关[30]。此外，另一项研究得出结论，在脑肿瘤手术治疗中，可导航的 3D US 是一种多功能、有用和可靠的术中工具[31]。另一项研究比较了导航和非导航 IOUS 对 HGG 患者 EOR 的影响，报告两组间肿瘤残留大小无差异[32]。最近的一项研究表明，与标准神经导航相比，术中导航超声可提高 EOR 和神经系统预后[33]。值得一提的是，IOUS 是一种依赖于用户的工具。因此，神经外科医生的知识、技能和经验对这种辅助工具在 GBM 手术治疗中的应用起着决定性的作用。国家和国际神经外科学会可能会提供官方文凭和认证，以确保教学标准、技能要求和重新验证实践[34]。

尽管近年来发表了许多关于这一主题的研究，但仍然需要高质量的证据。进一步的研究将提高该方法在 GBM 手术中的实用性。

6. 结论

GBM 虽然近年来有所进展，但仍是一种预后较差的恶性疾病。手术和标准放化疗相结合是对抗这种知名疾病的最佳治疗方法。对于 GBM 的手术切除，最大限度的安全切除是这种治疗方式的黄金法则。手术辅助手段，如荧光引导手术、iMRI，IOUS 可以在适当的情况下使用，以提高这些患者的生存和生活质量。近年来，许多临床和实验研究已经发表，新的策略也不断发布。然而，对于大多数这些新技术，高质量的证据仍然是需要进一步证实的。

参考文献

- [1] Carlsson, S.K., Brothers, S. and Wahlestedt, C. (2014) Emerging Treatment Strategies for Glioblastoma Multiforme. *EMBO Molecular Medicine*, **6**, 1359-1370. <https://doi.org/10.15252/emmm.201302627>
- [2] Alifieris, C. and Trafalis, D.T. (2015) Glioblastoma Multiforme: Pathogenesis and Treatment. *Pharmacology and Therapeutics: The Journal of the International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, **152**, 63-82. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.005>
- [3] Harter, D.H., Wilson, T.A. and Karajannis, M.A. (2014) Glioblastoma Multiforme: State of the Art and Future Therapeutics. *Surgical Neurology International*, **5**, 64. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.132138>
- [4] 国家卫生健康委员会医政医管局, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 脑胶质瘤诊疗指南(2022 版) [J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(8): 757-777. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112050-20220510-00239>
- [5] Stupp, R., Hegi, M.E., Mason, W.P., et al. (2009) Effects of Radiotherapy with Concomitant and Adjuvant Temozolomide versus Radiotherapy Alone on Survival in Glioblastoma in a Randomised Phase III Study: 5-Year Analysis of the EORTC-NCIC Trial. *The Lancet Oncology*, **10**, 459-466.
- [6] Johnson, D.R. and O'Neill, B.P. (2012) Glioblastoma Survival in the United States before and during the Temozolomide Era. *Journal of Neuro-Oncology*, **107**, 359-364. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0749-4>
- [7] Stupp, R., Mason, W.P., Van den Bent, M.J., et al. (2005) Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, **352**, 987-996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
- [8] Bush, N.A.O., Chang, S.M. and Berger, M.S. (2017) Current and Future Strategies for Treatment of Glioma. *Neurosurgical Review*, **40**, 1-14. <https://doi.org/10.1007/s10143-016-0709-8>
- [9] Lacroix, M., Abi-Said, D., Fourney, D.R., et al. (2001) A Multivariate Analysis of 416 Patients with Glioblastoma Multiforme: Prognosis, Extent of Resection, and Survival. *Journal of Neurosurgery*, **95**, 190-198. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.2.0190>
- [10] Orringer, D., Lau, D., Khatri, S., et al. (2012) Extent of Resection in Patients with Glioblastoma: Limiting Factors, Perception of Resectability, and Effect on Survival. *Journal of Neurosurgery*, **117**, 851-859. <https://doi.org/10.3171/2012.8.JNS12234>

- [11] Oppenlander, M.E., Wolf, A.B., Snyder, L.A., *et al.* (2014) An Extent of Resection Threshold for Recurrent Glioblastoma and Its Risk for Neurological Morbidity. *Journal of Neurosurgery*, **120**, 846-853. <https://doi.org/10.3171/2013.12.JNS13184>
- [12] Sanai, N., Polley, M.Y., McDermott, M.W., *et al.* (2011) An Extent of Resection Threshold for Newly Diagnosed Glioblastomas. *Journal of Neurosurgery*, **115**, 3-8. <https://doi.org/10.3171/2011.2.JNS10998>
- [13] Kreth, F.W., Thon, N., Simon, M., Westphal, M., Schackert, G., Nikkhah, G., Hentschel, B., Reifenberger, G., Pietsch, T., Weller, M., *et al.* (2013) Gross Total but Not Incomplete Resection of Glioblastoma Prolongs Survival in the Era of Radiochemotherapy. *Annals of Oncology*, **24**, 3117-3123. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt388>
- [14] Bloch, O., Han, S.J., Cha, S., *et al.* (2012) Impact of Extent of Resection for Recurrent Glioblastoma on Overall Survival: Clinical Article. *Journal of Neurosurgery*, **117**, 1032-1038. <https://doi.org/10.3171/2012.9.JNS12504>
- [15] Lu, V.M., Goyal, A., Graffeo, C.S., Perry, A., Burns, T.C., Parney, I.F., Quinones-Hinojosa, A. and Chaichana, K.L. (2019) Survival Benefit of Maximal Resection for Glioblastoma Reoperation in the Temozolomide Era: A Meta-Analysis. *World Neurosurgery*, **127**, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.250>
- [16] Li, X.-Z., Li, Y.-B., Cao, Y., *et al.* (2017) Prognostic Implications of Resection Extent for Patients with Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis. *Journal of Neurosurgical Sciences*, **61**, 631-639. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.16.03619-5>
- [17] Chaichana, K.L., Jusue-Torres, I., Navarro-Ramirez, R., Raza, S.M., Pascual-Gallego, M., Ibrahim, A., Hernandez-Hermann, M., Gomez, L., Ye, X., Weingart, J.D., *et al.* (2013) Establishing Percent Resection and Residual Volume Thresholds Affecting Survival and Recurrence for Patients with Newly Diagnosed Intracranial Glioblastoma. *Neuro-Oncology*, **16**, 113-122. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not137>
- [18] Chaichana, K.L., Cabrera-Aldana, E.E., Jusue-Torres, I., Wijesekera, O., Olivi, A., Rahman, M. and Quinones-Hinojosa, A. (2014) When Gross Total Resection of a Glioblastoma Is Possible, How Much Resection Should Be Achieved? *World Neurosurgery*, **82**, e257-e265. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.01.019>
- [19] Bette, S., Barz, M., Wiestler, B., Huber, T., Gerhardt, J., Buchmann, N., Combs, S.E., Schmidt-Graf, F., Delbridge, C., Zimmer, C., *et al.* (2017) Prognostic Value of Tumor Volume in Glioblastoma Patients: Size Also Matters for Patients with Incomplete Resection. *Annals of Surgical Oncology*, **25**, 558-564. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6253-0>
- [20] Stummer, W., Pichlmeier, U., Meinel, T., Wiestler, O.D., Zanella, F., Reulen, H.-J. and ALA-Glioma Study Group (2006) Fluorescence-Guided Surgery with 5-Aminolevulinic Acid for Resection of Malignant Glioma: A Randomised Controlled Multicentre Phase III Trial. *The Lancet Oncology*, **7**, 392-401. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70665-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70665-9)
- [21] Coburger, J., Engelke, J., Scheuerle, A., Thal, D., Hlavac, M., Wirtz, C.R. and König, R. (2014) Tumor Detection with 5-Aminolevulinic Acid Fluorescence and Gd-DTPA-Enhanced Intraoperative MRI at the Border of Contrast-Enhancing Lesions: A Prospective Study Based on Histopathological Assessment. *Neurosurgical Focus*, **36**, E3. <https://doi.org/10.3171/2013.11.FOCUS13463>
- [22] Coburger, J., Hagel, V., Wirtz, C.R. and König, R. (2015) Surgery for Glioblastoma: Impact of the Combined Use of 5-Aminolevulinic Acid and Intraoperative MRI on Extent of Resection and Survival. *PLOS ONE*, **10**, e0131872. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131872>
- [23] Schucht, P., Seidel, K., Beck, J., Murek, M., Jilch, A., Wiest, R., Fung, C. and Raabe, A. (2014) Intraoperative Monopolar Mapping during 5-ALA-Guided Resections of Glioblastomas Adjacent to Motor Eloquent Areas: Evaluation of Resection Rates and Neurological Outcome. *Neurosurgical Focus*, **37**, E16. <https://doi.org/10.3171/2014.10.FOCUS14524>
- [24] Acerbi, F., Broggi, M., Eoli, M., Anghileri, E., Cavallo, C., Boffano, C., Cordella, R., Cuppini, L., Pollo, B., Schiariti, M., *et al.* (2014) Is Fluorescein-Guided Technique Able to Help in Resection of High-Grade Gliomas? *Neurosurgical Focus*, **36**, E5. <https://doi.org/10.3171/2013.11.FOCUS13487>
- [25] Neira, J.A., Ung, T.H., Sims, J.S., Malone, H.R., Chow, D.S., Samanamud, J.L., Zanazzi, G.J., Guo, X., Bowden, S.G., Zhao, B., *et al.* (2017) Aggressive Resection at the Infiltrative Margins of Glioblastoma Facilitated by Intraoperative Fluorescein Guidance. *Journal of Neurosurgery*, **127**, 111-122. <https://doi.org/10.3171/2016.7.JNS16232>
- [26] Wu, J.-S., Gong, X., Song, Y.-Y., Zhuang, D.-X., Yao, C.-J., Qiu, T.-M., Lu, J.-F., Zhang, J., Zhu, W., Mao, Y., *et al.* (2014) 3.0-T Intraoperative Magnetic Resonance Imaging-Guided Resection in Cerebral Glioma Surgery. *Neurosurgery*, **61**, 145-154. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000372>
- [27] Barone, D.G., Lawrie, T.A. and Hart, M.G. (2014) Image Guided Surgery for the Resection of Brain Tumours. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1, CD009685. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009685.pub2>
- [28] Delgado-López, P.D. and Corrales-García, E.M. (2016) Survival in Glioblastoma: A Review on the Impact of Treatment Modalities. *Clinical and Translational Oncology*, **18**, 1062-1071. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1497-x>
- [29] Garzon-Muvdi, T., Kut, C., Li, X. and Chaichana, K.L. (2017) Intraoperative Imaging Techniques for Glioma Surgery.

-
- Future Oncology*, **13**, 1731-1745. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0092>
- [30] Jakola, A.S., Unsgård, G. and Solheim, O. (2011) Quality of Life in Patients with Intracranial Gliomas: The Impact of Modern Image-Guided Surgery. *Journal of Neurosurgery*, **114**, 1622-1630. <https://doi.org/10.3171/2011.1.JNS101657>
- [31] Moiyadi, A.V., Shetty, P.M., Mahajan, A., Udare, A. and Sridhar, E. (2013) Usefulness of Three-Dimensional Navigable Intraoperative Ultrasound in Resection of Brain Tumors with a Special Emphasis on Malignant Gliomas. *Acta Neurochirurgica*, **155**, 2217-2225. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1881-z>
- [32] Hickmann, A.-K., Henkel, C., Nadji-Ohl, M., Hopf, N.J. and Renovanz, M. (2014) Navigated versus Non-Navigated Intraoperative Ultrasound: Is There Any Impact on the Extent of Resection of High-Grade Gliomas? A Retrospective Clinical Analysis. *Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery*, **75**, 224-230. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1356486>
- [33] Moiraghi, A., Prada, F., Delaidelli, A., Guatta, R., May, A., Bartoli, A., Saini, M., Perin, A., Wälchli, T., Momjian, S., *et al.* (2019) Navigated Intraoperative 2-Dimensional Ultrasound in High-Grade Glioma Surgery: Impact on Extent of Resection and Patient Outcome. *Operative Neurosurgery*, **18**, 363-373. <https://doi.org/10.1093/ons/opz203>
- [34] Ganau, M., Ligarotti, G.K. and Apostolopoulos, V. (2019) Real-Time Intraoperative Ultrasound in Brain Surgery: Neuronavigation and Use of Contrast-Enhanced Image Fusion. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **9**, 350-358. <https://doi.org/10.21037/qims.2019.03.06>