

高级别岛叶胶质瘤的外科治疗策略

晋 强 江 涛 王德江

摘 要 **目的** 探讨高级别岛叶胶质瘤的外科治疗策略。**方法** 回顾性分析笔者科室自 2009 年 12 月 ~ 2012 年 12 月收治的 18 例高级别岛叶胶质瘤。**结果** 18 例患者就诊时 16 例出现中枢神经系统损伤症状, 4 例出现癫痫发作。本组病例均采用翼点入路切除肿瘤, 其中全切 7 例, 近全切除 9 例, 大部切除 2 例。术后病理证实, 18 例均为高级别胶质瘤(间变星形细胞瘤至胶质母细胞瘤, WHO III ~ IV 级)。所有患者随访时间 24 ~ 60 个月, 平均随访时间 40 个月, 其中死亡 8 例, 存活 8 例, 失访 2 例; 随访到的患者, 平均生存期 30 个月; 存活的 8 例患者, 生活均可自理, 复查 MRI 显示, 肿瘤无明显复发。**结论** 对于高级别岛叶胶质瘤, 临床强调以外科治疗为主的综合治疗。肿瘤全切应以避免造成严重神经功能障碍为前提, 对于肿瘤未能全切的患者, 术后辅以放/化疗等综合治疗, 仍然可以取得比较满意的疗效。

关键词 岛叶 高级别胶质瘤 放疗 化疗

中图分类号 R739.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.12.011

Strategies of Surgical Treatment for High-grade Insular Gliomas. Jin Qiang, Jiang Tao, Wang De Jiang. Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract **Objective** To discuss the surgical treatment of high-grade insular glioma. **Methods** A total of 18 patients with high-grade insular gliomas treated at the Beijing Tiantan hospital from December 2009 to December 2012 were reviewed. **Results** Among the 18 patients, 16 patients showed neurological disorder, 4 patients had a history of seizure. The lateral cleft approach was adopted for the patients. 7 cases achieved gross-total resection, 9 cases achieved subtotal resection, and 2 cases underwent partial resection. All patients were pathologically confirmed with high-grade glioma (WHO III - IV grade), including the anaplastic glioma to the glioblastoma. All patients were followed up for 24 ~ 60 months, average 40 months. Eight patients dead, 8 patients were still alive, and 2 patients was lost for following up. The follow-up to the patients, the mean survival period is 30 months; 8 patients survived, and their MRI showed no tumor recurrence. **Conclusion** Comprehensive treatment should be considered for patients with high-grade insular gliomas. Gross total resection should be performed with avoiding of severe neurological disorders. For patients who did not undergo gross total resection, comprehensive treatment such as radiotherapy and chemotherapy should be used to achieve relatively satisfactory results.

Key words Insular; High-grade gliomas; Radiotherapy; Chemotherapy

岛叶隐藏在外侧裂深部, 由于种系发生的特点, 岛叶胶质瘤以低级别肿瘤多见, 高级别胶质瘤相对较少。由于岛叶的特殊位置及恶性胶质瘤的生长特点, 使得岛叶高级别胶质瘤的外科治疗较低级别胶质瘤更为困难。本研究就岛叶高级别胶质瘤的临床特点及外科治疗情况总结、报道如下。

资料与方法

1. 一般资料: 本组 18 例岛叶高级别胶质瘤病例取自笔者医院神经外科幕上肿瘤病房, 占同期(2009 年 12 月 ~ 2012 年 12 月)手术治疗的 108 例岛叶胶质瘤的 16.7%。患者年龄 19 ~ 58 岁, 平均年龄 38 岁。病程 1 个月 ~ 2 年, 平均病程 6 个

月。其中, 男性 12 例, 女性 6 例。男女性别比例为 2:1。

2. 临床表现: 本组患者临床表现以中枢神经系统损伤症状为主, 少数患者合并癫痫发作。18 例患者中, 16 例患者出现病变对侧不同程度的偏身麻木、肢体无力; 7 例病变位于左侧的患者出现不全混合性失语。4 例患者出现癫痫发作, 3 例表现为精神运动性发作, 1 例表现为癫痫大发作。

3. 影像学表现: 本组患者手术前后均行头 CT 及 MR 检查, 结果如下: 左侧病变 8 例, 右侧病变 10 例; 病变类型: 额颞岛胶质瘤 12 例, 颞岛胶质瘤 4 例, 额岛胶质瘤 2 例。CT 显示病变均呈稍低至混杂密度; MR 检查显示病变呈长 T_1 、长 T_2 信号, 肿瘤边界欠清楚, 注射对比剂后, 病变有不规则的斑点或斑片状强化(图 1)。肿瘤最大径均 > 3.5 cm。

4. 手术方法及技巧: 本组病例均采用扩大翼点入路, 分离外侧裂后, 逐次以“岛回”为单位切除肿瘤。5 例病变位于右侧的患者, 由于肿瘤已经长至额盖皮质, 先于冠状缝前行皮质造瘘切除侵袭额盖部的肿瘤, 随后逐渐分离至外侧裂, 再按以

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81072080)

作者单位: 100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科

通讯作者: 王德江, 电子信箱: wangdejiang71@icloud.com

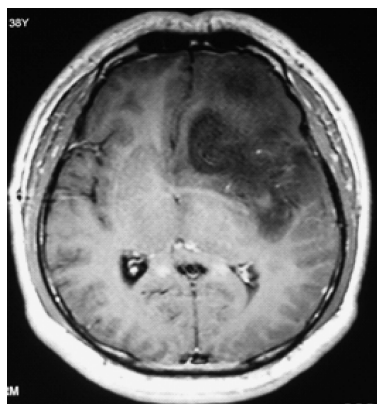


图 1 左侧额颞岛叶间变少枝 - 星形细胞瘤 (WHO III 级)

术前 MRI 显示,肿瘤位于左侧额、颞、岛叶,呈长 T_1 信号,中线右移,注射对比剂后肿瘤呈不规则的斑片状强化

上步骤逐一切除肿瘤。由于恶性肿瘤浸润性生长明显,肿瘤与周围脑组织的边界多已无法辨认,切除时要特别注意病变质地的变化;在确定肿瘤切除深度时,高级别胶质瘤与低级别胶质瘤有所不同,低级别肿瘤的切除深度主要根据组织颜色的改变加以判断,当病变组织变为浅灰色豆渣样时说明已达到基底核部位,手术切除时切勿超过此深度。对于高级别肿瘤,由于肿瘤本身呈灰红色或灰黄色,且供血丰富,其与基底核组织的颜色在显微镜下难以准确区分,因此单纯靠判定组织颜色的改变来区别肿瘤与基底核组织的界限常难以奏效。对于高级别肿瘤,外侧豆纹动脉组 (lateral lenticulaostriate arteries, LLAs) 与环岛沟的基底部分构成的平面对判断肿瘤切除的深度就显得尤为重要。为此,在高级别肿瘤切除过程中,应在切除岛阈处肿瘤时注意分离、显露大脑中动脉 M1 段,准确找到 LLAs,参照额、颞、顶盖肿瘤切除时显露的环岛沟的位置,即可确定肿瘤切除的深度 (图 2)。

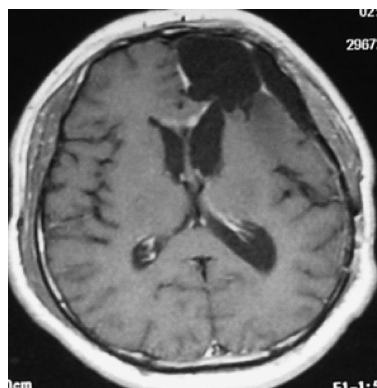


图 2 左侧额颞岛叶间变少枝 - 星形细胞瘤近全切除后

术后 58 个月 MRI 显示,左侧额颞岛叶肿瘤切除术后状态,肿瘤复发征象不明显

结 果

1. 手术结果及后续治疗:手术切除情况,18 例患者,肿瘤全切除 7 例,近全切除 9 例,大部切除 2 例。

18 例患者术后均行放、化疗,根据患者术后是否存在神经功能损伤选择放、化疗时间。对于无明显神经功能障碍者,于术后 3 周左右施行放疗;有神经功能障碍者,先进行神经功能康复及化疗,根据功能恢复情况于术后 2~3 个月进行放疗;所有患者放疗后行 3~6 周期的替莫唑胺化疗,其中 10 例行同步放、化疗,同步放、化疗者 4 例随访时仍存活。

2. 病理结果:本组患者中,间变星形细胞瘤 7 例,间变少枝 - 星形细胞瘤 7 例,星形细胞瘤胶母变 2 例,胶质母细胞瘤 2 例。

3. 随访结果:本组病例术后随访时间 24~60 个月,平均随访时间 40 个月,结果发现,至 2014 年 12 月最后随访时,死亡 8 例 (存活时间为 18~42 个月,包括大部切除 1 例,近全切除 4 例,全切除 3 例。其中 3 例患者术后 14~24 个月因肿瘤复发,再次行开颅手术);存活 8 例 (其中 5 例近全切除,3 例全切除);失访 2 例 (其中 1 例大部切除,1 例全切除);本组患者术后生存期 18~60 个月,平均生存期 30 个月;生存时间最长的 2 例患者,其中 1 例全切除、1 例近全切除,术后生存时间分别达到 60 和 58 个月,5 年生存率接近 11%。至最后随访时,以上 2 例患者均能自理,复查 MRI 提示,肿瘤无明显复发。

讨 论

岛叶位于外侧裂深面,岛叶胶质瘤以低级别肿瘤常见,在这些低度恶性肿瘤中,早期常有 $PDGFR_{\alpha}$ (血小板衍生生长因子受体 - α) 的过表达和 p53 突变;高级别胶质瘤在岛叶胶质瘤中相对少见,其 $PDGFR_{\alpha}$ 的过表达和 p53 突变更为明显^[1]。流行病学调查发现,岛叶高级别胶质瘤占中枢神经系统高级别胶质瘤中的 10%。Sanai 等^[2]于 2010 年报道了 104 例岛叶胶质瘤,其中 60.1% 为 WHO II 级,30.4% 为 WHO III 级,胶质母细胞瘤则占 8.7%。在研究报道的岛叶胶质瘤中,高级别胶质瘤约占所有岛叶胶质瘤的 10%^[3]。本组病例中,高级别胶质瘤约占同期岛叶胶质瘤的 16.7%,与文献报道稍有差异。

虽然同为岛叶肿瘤,由于肿瘤生长方式的差异,高级别肿瘤的临床表现与低级别肿瘤有所不同。低级别岛叶胶质瘤患者多以癫痫为首发症状,而高级别肿瘤患者常出现神经功能损伤症状。低级别肿瘤有沿白质纤维膨胀性生长的特性,膨胀生长的肿瘤对邻近皮质及其深部的海马回、杏仁核等结构造成压迫和刺激,进而诱发患者产生癫痫发作。高级别胶质瘤呈高浸润性生长,肿瘤可快速浸

润破坏白质传导纤维,不仅使额盖部的皮质脊髓束受损,肿瘤还向深部结构内囊、基底核侵袭,使得相应的投射纤维联系受到破坏,致使患者在病程中常出现偏瘫、偏身感觉障碍、失语等神经功能损伤的表现;与此同时,由于纤维传导束的受损,致痫灶的放电传播受到干扰,患者癫痫的发生率反而相对较低。Yasargil等^[9]报道,岛叶低级别肿瘤中,75%以癫痫为主要表现;高级别肿瘤中,66%的患者表现为病灶对侧偏瘫或语言功能障碍。本组高级别胶质瘤中,大多数患者出现神经功能受损表现,与文献报道基本相符。

本组患者全部行CT、MRI检查,影像学显示肿瘤与周围脑组织有相对边界,肿瘤侵犯额叶、颞叶时,占位效应明显,同侧脑室受压,中线结构向对侧偏移;注射对比剂后,病灶可有不同程度的强化。

与其他大脑半球胶质瘤类似,绝大多数高级别岛叶胶质瘤仍首选外科手术治疗。选择手术入路的原则为:①最大程度地暴露病变;②距离病变部位最近;③能够尽早阻断病变血供;④对脑组织损伤、牵拉程度最轻。针对浸润性生长明显的高级别岛叶胶质瘤,结合以上原则笔者认为,对肿瘤切除方式的选择应提倡个性化。翼点入路是切除岛叶胶质瘤的基本入路,本组患者以翼点入路为基础,根据肿瘤生长的具体情况,选择经外侧裂或皮质造瘘切除肿瘤,均取得了良好的临床效果。

肿瘤切除深度的把握是手术成功的关键。对于低级别肿瘤,切除深度多数靠病变部位组织颜色的改变来判断,当病变深部组织变为浅灰色豆渣样时说明切除深度已达到基底核部位,不应继续再向深部切除,以免造成基底核、内囊等重要结构的损伤。高级别胶质瘤侵袭性强,在肿瘤深部,瘤体与基底核之间的外囊及最外囊这一界限往往已经被肿瘤侵袭破坏,加之恶性肿瘤内部常出现变性、坏死等改变,依靠肿瘤颜色、质地的变化来判断病变切除深度的做法往往难以奏效。结合本组病例笔者认为,高级别岛叶胶质瘤切除时,主要应以LLAs与环岛沟所构成的平面作为切除深度的界限,此界限解剖位置相对固定,并且不受病变颜色、质地的干扰。为此,手术中应尽可能先显露、切除岛闕处肿瘤,找到LLAs,并在此基础上找到环岛沟,以确立肿瘤切除的深度。由此可以看出,对于高级别岛叶胶质瘤,术中LLAs的显露及保护就显得尤为重要,一旦操作过程中该组动脉出现损伤,患者术后必将出现严重的神经功能障碍。Ture

等^[5]也认为,由于肿瘤深部的LLAs供应内囊、基底核。因此,保护上述动脉对规避术后并发症尤为重要。据此笔者建议,高级别肿瘤手术切除中应尽早显露并保护好LLAs,以利肿瘤的切除及神经功能的保护。对于侵入额、顶叶的巨大侵袭性岛叶胶质瘤,由于肿瘤多数已破坏了向额顶走行的放射冠,因此多数患者术前已经出现不同程度的偏瘫或失语,如果肿瘤处于非优势半球,可先行皮质造瘘,切除部分额叶岛盖部的脑组织,以增加肿瘤显露,同时也能减少对MCA主干及分支的牵拉,进而有利于对深部LLAs的显露及保护。

文献报道,在切除优势半球额、颞叶岛盖部肿瘤时,为功能区的准确定位和保护,需要依靠术中唤醒进行语言区定位,以实现最大程度地切除肿瘤、最大程度地保护岛叶周围的神经功能^[6]。本组4例病变位于优势半球的患者进行了唤醒手术,术中进行了语言区、运动区及其传导束的准确定位,术后患者未出现明显的运动及语言损伤。有研究者认为,不仅应在优势半球岛叶胶质瘤切除术中使用唤醒麻醉,在非优势半球的术中也应使用;原因在于处理岛叶内侧的肿瘤时,仍需了解内囊等功能区的位置。结合本组病例,对于非优势半球的高级别岛叶胶质瘤,由于患者术前多有不同程度的神经功能障碍,且此类肿瘤瘤体多较大、手术操作困难、手术时间较长,患者手术唤醒过程中配合相对较差,导致功能区的确立相对较困难。因此笔者建议,此类患者手术中可借助LLAs及环岛沟的显露来判断基底核的位置及肿瘤切除的深度,不必过度强调使用术中唤醒麻醉,必要时可应用神经导航技术辅助切除肿瘤。这组病例中4例应用术中导航,在肿瘤切除满意的情况下,基底核等功能区脑组织均得到了完好的保护。

尽管岛叶对许多神经功能均有影响,但岛叶病变切除术后最严重的并发症仍是运动和语言功能异常^[7]。目前尚缺少完整的大宗岛叶胶质瘤病例预后的报道。Yasargil和Reeves于10年前报道了191例包含岛叶在内的边缘系统胶质瘤,其中27例胶质母细胞瘤患者生存时间为1~3年,与其他部位的胶质母细胞瘤差异无统计学意义($P>0.05$)。Sanai等^[8]报道的一组高级别岛叶胶质瘤,切除程度在90%以上及90%以下的2年总体生存率分别为91%和75%。本组病例肿瘤未能全切者达61%,虽然肿瘤未全切,但由于患者术后未出现严重的神经功能损伤,均能很好地配合后续的放疗、化疗等综合治疗,临

床上仍取得了比较满意的疗效。随访结果证实,未全切的 11 例患者除 1 例失访者外,其他患者术后存活期均在 18 个月以上,生存时间最长者,至随访时,生存期已达 58 个月,影像学检查显示,肿瘤无明显复发(图 2)。

结合本组病例及相关文献报道,笔者认为,由于外科手术难以解决高级别胶质瘤的所有治疗问题,所以手术中神经功能的保护对岛叶肿瘤患者的预后尤为重要。对于高级别岛叶胶质瘤,在肿瘤出血可控制、重要供血动脉能够得以保留的情况下应尽可能全切,以期获得一个较长的无进展生存期^[8,9]。但当肿瘤与重要血管粘连紧密或与基底核难以辨别时,切勿盲目切除,以免造成严重的神经损伤,影响患者的生存质量及后续的综合治疗。鉴于高级别岛叶胶质瘤具有侵袭性强、易复发的特性,它需要手术切除+放/化疗以至靶向治疗等的综合治疗模式;在患者有一个较好的生存、生活质量的前提下,对于与重要血管或基底核粘连的残留肿瘤,通过放、化疗等综合治疗仍可有效地控制瘤体的生长,患者同样可以获得一个比较满意的治疗效果。

参考文献

1 Maher EA, Fumari FB, Bachoo RM, *et al.* Malignant glioma: genetics

- and biology of a grave matter[J]. *Genes Dev*, 2001, 15(11): 1311 - 1333
- 2 Sanai N, Polley MY, Berger MS. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression[J]. *J Neurosurg*, 2010, 112: 1 - 9
- 3 张明宇, 霍雷, 王君宁, 等. 岛叶胶质瘤的显微外科手术技巧[J]. 中南大学学报: 医学版, 2009, 34: 345 - 348
- 4 Yasargil MG, von Ammon K, Cavazos E, *et al.* Tumors of the limbic and paralimbic systems[J]. *Acta Neurochir: Wien*, 1992, 118(2): 40 - 52
- 5 Ture U, Yasargil MG, AL - Mefty O, *et al.* Arteries of the insula[J]. *J Neurosurg*, 2000, 92(4): 676 - 687
- 6 Duffau H, Moritz - Gasser S, Gatignol P. Functional outcome after language mapping for insular World Health Organization Grade II gliomas in the dominant hemisphere: experience with 24 patients[J]. *Neurosurg Focus*, 2009, 27: 67
- 7 Freyschlag CF, Duffau H. Awake brain mapping of cortex and subcortical pathways in brain tumor surgery[J]. *J Neurosurg Sci*, 2014, 58(4): 199 - 213
- 8 Sanai N, Berger MS. Recent surgical management of gliomas[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 746: 12 - 25
- 9 刘嘉霖, 马晓东, 郭胜利, 等. 不同手术策略治疗岛叶胶质瘤的效果分析[J]. *中华保健医学杂志*, 2012, 14(3): 227 - 229

(收稿日期: 2015 - 02 - 27)

(修回日期: 2015 - 03 - 09)

贝母素乙对放射性肺损伤大鼠肺组织水通道蛋白的影响

吉福志 何栋成 龚婕宁 赵晓峰 郭海

摘要 **目的** 研究贝母素乙对肺损伤大鼠水通道蛋白 AQP - 1、AQP - 5 的影响, 阐明贝母素乙治疗肺损伤的机制。**方法** 将大鼠采用数字法随机分为 4 组: 正常组(蒸馏水 1ml/100g 体重)10 只, 模型组(蒸馏水 1ml/100g 体重)12 只、地塞米松组(等容积地塞米松蒸馏水溶液)12 只、贝母素乙组(等容积贝母乙素蒸馏水溶液)12 只, 每组雌雄各半。6MV 高能 X 线直线加速器 15Gy/(3F·3W)照射, 建立大鼠全肺放射性肺损伤模型。肺组织行 HE 染色, 观察肺泡炎症程度。采用放射免疫法检测放射性肺损伤大鼠肺组织中 AQP - 1、AQP - 5 含量, 荧光定量 RT - PCR 分析 AQP - 1、AQP - 5 mRNA 表达。**结果** 贝母素乙可增高放射性肺损伤大鼠肺组织 AQP - 1、AQP - 5 水平, 调节 AQP - 1、AQP - 5 mRNA 表达。**结论** 贝母素乙具有调节 AQP - 1、AQP - 5 的作用, 这可能是治疗放射性肺损伤作用机制的关键。

关键词 贝母素乙 水通道蛋白 放射性 肺损伤

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81373603); 江苏省博士后科研资助计划第 2 批基金资助项目(1102170C); 南京医科大学科技发展基金资助项目(2012NJMU153)

作者单位: 223300 南京医科大学附属淮安第一医院放疗科(吉福志、何栋成); 210023 南京中医药大学(龚婕宁); 223300 南京医科大学附属淮安第一医院中医科(赵晓峰、郭海)

通讯作者: 郭海, 副主任医师, 电子信箱: guohai2004nj@126.com