

精准神经外科学的研究进展

孔梓任^{1,2}, 张笑¹, 冯时², 弓孟春², 王裕¹, 马文斌¹, 王任直¹

1. 中国医学科学院北京协和医院神经外科, 北京 100730
2. 中国医学科学院北京协和医院中心实验室, 北京 100730

摘要 精准医学,指根据个体的基因组学、生活环境、生活习惯等信息,对患者进行个体化疾病诊疗和预防的医学方式。受益于基因组学、影像组学的最新成果,手术、放疗中新技术的出现,精准医学时代的到来为神经外科学发展带来巨大机遇。本文从精准的解剖学定位、精准的脑功能定位、精准手术、神经系统肿瘤的精准诊疗、非肿瘤疾病的精准治疗等方面,阐述精准神经外科学的最新进展。

关键词 精准医学;神经外科学;影像;手术;神经肿瘤

1879年,Macemen等在无菌、全麻下进行第一例神经外科手术,标志着神经外科学的创立;20世纪60年代,随着手术显微镜的应用而进入现代神经外科时代;20世纪90年代,随着微创理念和微创技术的发展而进入微创神经外科时代。2015年1月20日,时任美国总统奥巴马提出了“精准医学计划”,世界各国也随之展开多项精准医学的研究^[1],神经外科学亦在迈向精准。近年,电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术的发展,人类脑网络图谱计划(The Human Brainnetome Atlas)、人类连接组项目(Human Connectome Project)和大脑计划(Brain Initiative)等多项脑计划的进行,为精准神经外科学奠定了基础;分子影像技术、立体定向导航技术、手术机器人、虚拟现实/增强现实技术等新兴技术的出现,神经系统肿瘤的分型更新,肿瘤和非肿瘤疾病的治疗进展,为精准神经外科学的建立提供了可能。

1 精准的脑解剖学定位

精准的神经系统解剖学定位是神经外科学的基础。CT、MRI技术可以非侵入地描绘脑的解剖学结构,极大地促进了神经外科学的发展。近年,CT、MRI技术的发展缩短了成像扫描时间,提升了扫描质量,更为精准地描述人体的脑解剖结构,在各类神经系统疾病的诊断中起着举足轻重的作

用^[2]。此外,由MRI衍生的灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)和弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)可描述脑血管结构、血脑屏障通透性,在肿瘤和非肿瘤疾病中也有着广泛应用^[3]。

电子显微镜在揭示物质结构中有着重要作用。通过串行电子显微镜(serial electron micrographs)-3D重建技术可以很好地描述神经元特征、突触密度、细胞器分布,并进行横断面、表面、突触间隙的形态学分析^[4]。近年,随着串行电子显微镜-3D重建技术和扫描电镜技术的应用,深度学习、反卷积神经网络与3D电子显微镜技术的结合,神经系统的超亚显微结构被较为广泛地研究,这些技术在神经连接体(connectome)的结构揭示中亦发挥着作用^[5-7]。

2 精准的脑功能定位

精准的脑功能定位依赖功能分区的精细化和分子影像技术。分子影像技术定量地测定特定分子的表达情况或生物学活性,以反映活体状态下生物学过程的变化^[8]。精准的脑功能定位有助于更深入地揭示脑工作机制,有助于肿瘤和非肿瘤疾病的诊断,并有着指导手术、神经纤维显像的作用。

2.1 功能分区的精细化

2016年,Fan等^[9-10]发表了人类脑网络图谱计划(The Human Brainnetome Atlas)的研究成果,首次在体内获得了脑解

收稿日期:2017-06-22;修回日期:2017-08-01

基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFC0901500);国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项(201402008);上海市出生缺陷防治重点实验室开放课题(16DZKF1007)

作者简介:孔梓任,博士研究生,研究方向为胶质瘤的治疗,电子信箱:kongziren@outlook.com;张笑(共同第一作者),主治医师,研究方向为神经急重症的治疗,电子信箱:zhang200026@126.com;马文斌(通信作者),主任医师,研究方向为胶质瘤的治疗,电子信箱:mawb2001@hotmail.com;王任直(共同通信作者),主任医师,研究方向为垂体腺瘤的治疗,电子信箱:wangrz@126.com。

引用格式:孔梓任,张笑,冯时,等.精准神经外科学的研究进展[J].科技导报,2017,35(16):43-51;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2017.16.006

剖学与生理学、认知功能的关联信息。他们使用多模态神经影像技术,通过一个基于连接的分割框架,定义了210个皮质区域和36个皮质下区域,揭示了每个分区结构、连接和功能,为脑的组织运作原则的研究奠定了基础。随着人类连接组项目(Human Connectome Project)和大脑计划(Brain Initiative)项目的进行,脑的工作机制、疾病发展机制将会得到更深入的研究^[11-12]。

2.2 基于FDG的脑功能显像

18F-FDG-PET成像是最早用来测定组织或器官对葡萄糖消耗的方式。18F-FDG-PET与葡萄糖类似,可以通过细胞膜上葡萄糖转运体主动转运进入细胞,并被己糖激酶代谢为2-[18 氟]-2-脱氧-D-6-磷酸葡萄糖(2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-6-phosphate),后者无法继续被糖酵解,亦无法被转运出细胞^[13]。因此,通过测定2-[18 氟]-2-脱氧-D-6-磷酸葡萄糖的积累情况,可推测组织或器官对葡萄糖的消耗情况^[13],在脑功能显像中大量应用。

18F-FDG-PET能够在影像学上诊断与鉴别各类痴呆症:在遗忘型轻度认知障碍中,FDG-PET显示了边缘系统、后扣带回、海马旁回、颞下回的双边葡萄糖低代谢;而阿尔兹海默病患者则在更多区域(双侧颞叶、边缘系统(海马旁回、后扣带回)、顶叶,偶有枕叶)显示了双边葡萄糖低代谢;阿尔兹海默病愈严重的患者,低代谢累及区域越大,包括了楔前小叶、顶叶颞叶区、额叶皮质;路易小体痴呆的低代谢区域出现在枕叶皮质(初级视觉皮层)、颞顶叶脑皮质,而通常不累及后扣带回皮质;血管性痴呆则出现局灶性皮质、皮层下、深灰色核、小脑的低代谢^[14]。FDG-PET在阿尔兹海默病的诊断中有着91%的敏感性和78%的特异性^[15],并能够预测健康人群中阿尔兹海默病的发生概率^[16]。

肿瘤细胞亦会大量代谢葡萄糖,通过Warburg效应适应可能存在的无氧环境^[17],故肿瘤组织中有着高FDG-PET信号。尽管FDG-PET有着较差的肿瘤-背景对比(大脑中葡萄糖代谢速率也较高),亦不能区分肿瘤与其他非肿瘤的病变(如炎症)^[18],但其可能在胶质瘤的分级^[19]、脑肿瘤患者的预后预测中有一定作用^[20]。

2.3 基于其他显影剂

除18F-FDG-PET显示葡萄糖的代谢外,通过MRS检测13C标记的葡萄糖,亦可反应葡萄糖在脑中的代谢情况^[21]。

氨基酸代谢的成像研究于近几年兴起,特别是在脑肿瘤的检测、边界确定、治疗响应、复发判断中,有着重要作用。谷氨酰胺(glutamine)和谷氨酸(glutamate)是脑中含量最为丰富、代谢最为活跃的氨基酸。在神经元中,谷氨酰胺代谢为谷氨酸,并可作为神经递质释放;而星形胶质细胞则摄取谷氨酸,将其转化为谷氨酰胺并运输回神经元。针对他们的分子影像技术,如使用18F-FSPG((4S)-4-(3-[18F]fluoropropyl)-l-glutamate)、18F-FGln((2S, 4R)-4-[18F]fluoroglutamine)作为追踪剂的PET成像,可对脑肿瘤患者的预后进行判断^[22-23],或测定脑肿瘤患者对化疗的响应^[24]。此外,使用

11C-甲硫氨酸(methionine)的PET成像则对脑肿瘤有着很高的检测率,能精确描述肿瘤边界,区分复发和假性进展^[25]。在库欣综合征中,11C-甲硫氨酸PET也能协助探查和靶向治疗^[26]。其余基于氨基酸的PET显影剂中,18F-FET(O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine)最能反映氨基酸转运速率^[27],L-[1-11C]亮氨酸(leucine)则最能体现蛋白质的合成速率^[28]。除此之外,还可通过1H-MRS测定NAA(N-acetylaspartate)、Glx(glutamate+glutamine)、Cr(creatine)、Cho(choline)的变化情况,来评估神经功能障碍和治疗响应情况^[29]。

2.4 fMRI的应用

功能磁共振成像(fMRI)通过血氧水平依赖(blood-oxygen-level dependent, BOLD)测定组织对氧气的消耗速率,判断组织代谢活跃度^[30]。在神经外科中,常通过让患者执行特定任务,对比执行任务时和静息状态下BOLD显著升高的区域,得到执行该任务时活跃的脑区,进而进行脑区的功能定位^[30]。对脑部病变侵犯脑功能区或病变部位与脑功能区距离较近的患者,常在手术前、术中进行fMRI,帮助医师定位脑功能区(特别是运动功能区),评估病变的可切除性、可切除范围,并制定适宜的手术计划,以减少手术带来的神经系统功能的丧失^[31]。fMRI还可用于定位语言、记忆的优势半球;定位脑功能异常的区域(多联合癫痫手术进行)^[32]。近年,利用脑神经元的自然低频振荡测得的静息状态下fMRI亦受到关注,并在神经功能障碍的肿瘤患者手术、癫痫手术、脑深部电刺激术中有所应用^[33]。

2.5 神经传导通路的分子影像技术

弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是通过评估水分子在多个方向的扩散情况,无创地描述体内组织微结构的技术^[34]。在白质中,水分子通常沿神经纤维的走向扩散,故可用DTI描述脑和脊髓的神经纤维的走行模式^[34]。在脑肿瘤切除术前和术中,可通过DTI定位功能纤维,并在手术中尽量保留这些纤维,以最大限度地保留神经系统功能。Tatsuzawa等^[35]对14例在视辐射附近有脑肿瘤占位的患者使用DTI辅助设计手术方法,在手术前有4名患者有视野缺损,而在手术后有2人的视野缺损情况得到改善;10名术前视野无缺损的患者在术后亦未出现视野缺损,显示出DTI的作用。然而,DTI的算法还不足以精确地定位控制传导特定部位或器官(如手/脸)的纤维束,在辅助肿瘤切除时仍有局限^[36]。由于空间狭小、呼吸运动影响等原因,DTI在脊髓的手术中较难被应用^[37]。DTI还在癫痫、弥散性轴索损伤、多发性硬化、阿尔兹海默病、缺血性中风、帕金森病等疾病的评估或治疗中有着一定作用^[38]。

3 精准手术

随着手术设备的改进和计算机技术的迅猛发展,神经外科手术方式愈发精准。近些年来,逐渐发展出了神经导航、唤醒麻醉、机器人手术、虚拟现实/增强现实等技术,下面简单介绍相关技术在精准神经外科手术中的应用。

3.1 导航技术

神经导航(neuronavigation)指通过一系列成像和计算机辅助技术,帮助神经外科医生在手术中确定解剖学位置、手术目标、手术路径,以达到精准手术的技术^[39]。神经导航技术在各种涉及脑实质的手术中均有应用。Zhang等^[40]在112例胶质瘤患者中使用术中MRI和功能神经导航辅助手术,将整体的肿瘤切除体积比提升到了95.5%(对照组为89.85%, $P<0.001$),完全切除率提升到了69.6%(对照组为47.7%, $P=0.002$),术后6个月后患者语言功能、无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)均显著高于对照组。类似地, Bir等^[41]报道了在292例使用神经导航辅助脑膜瘤切除术中,患者的无复发生存期显著高于对照组。脑室内肿瘤的切除亦可在神经导航的辅助下获益^[42]。然而,通过术前影像学指定的神经导航可能因液体流失、组织损失、体位、重力等影响因素而出现脑移位(brain shift)现象,影响神经导航的效果^[43]。Riva等^[44]使用术中超声检查测定和修正脑移位现象,均取得了一定的成果。

3.2 唤醒麻醉

除神经导航外,神经外科手术还常用唤醒麻醉、术中电生理监测、荧光染色等方式定位肿瘤边界和脑功能区,在不破坏脑功能区的同时,最大范围地切除肿瘤。唤醒麻醉(awake anesthesia)技术指在手术中唤醒病人,在皮质电刺激的情况下让病人执行特定的任务,确定刺激部位与脑功能区关系,在脑功能区的手术和癫痫手术中有着愈来愈重的作用^[45]。Stevanovic等^[46]的Meta分析显示,麻醉-清醒-麻醉技术(SAS)和监测麻醉管理技术(MAC)都是安全可行的,高发的不良事件包括术后新的神经系统障碍(17%)和术中癫痫发作(8%)。相比于普通麻醉的患者,唤醒麻醉的胶质瘤患者有着更高的肿瘤全切除率,更短的住院时间,同时围手术期并发症并未增加^[47]。

3.3 机器人手术

神经外科手术机器人可以通过可视化系统、病变定位技术、显微外科技术,执行特定的手术任务,以增加手术精确度、缩短手术时间,为神经外科医生提供帮助^[48]。目前,已有20余种手术机器人在神经外科手术中得到应用^[48],其中,Neuromate、SpineAssist、ROSA brain/spine是最为常用的神经外科手术机器人^[49]。Neuromate可以允许外科医生与患者不处在同一房间,神经外科医生遥控外科手术,Neuromate现主要用于针刺、切除、烧灼、冲洗^[50],已被成功整合入显微外科手术中^[51]。SpineAssist则能协助在脊髓的特定位置植入植入物和导线,在Devito等^[52]进行的回顾性研究中,能提高植入的准确性、缩短手术时间。ROSA brain/spine则能进行有触觉反馈的立体定向神经外科手术,在许多高难度的手术,如弥散内生性脑桥胶质瘤(DIPG)的活检中有着应用^[53]。

3.4 VR/AR的应用

虚拟现实(virtual reality, VR)技术指使用头戴式虚拟现实机器,模拟一个真实的环境或创造一个想象中的环境,显

示逼真的图像、声音,并实现人和虚拟环境交互的技术^[54]。在神经外科中,VR技术可被用作部分任务训练、步骤模拟器、手术训练平台,并可与手术机器人联合应用进行手术^[55]。VR还可用于上矢状窦旁脑膜瘤对颅内静脉循环影响的评估^[56],脑膜动脉瘤夹闭模拟等^[57]。

增强现实(augmented reality, AR)技术通过图像、视频的采集和处理,将真实世界和虚拟世界的信息整合并互动的技术^[58],在神经外科中主要与神经导航系统共同用于显微镜中,或配合手持/头戴摄像机使用,可主要应用于肿瘤和血管疾病的手术^[59]。Besharati等^[60]发现,通过AR技术进行肿瘤或经内镜进行定位,有着较好的准确性和临床使用的可行性;而Kersten-Osrtter等^[61]则报道使用AR技术有助于在血管疾病中更有效地区分动静脉,有助于确定动脉瘤、动静脉畸形、动静脉瘘的目标血管长度。

4 神经系统肿瘤的精准诊疗

2016年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)更新了中枢神经系统肿瘤的分类,首次引入了分子分型的概念^[62]。肿瘤分子特征直接影响着肿瘤的发生、肿瘤的生物行为,并有着指导治疗、评估疗效、预测预后的作用,是精准医学的根基。

4.1 胶质瘤/胶质母细胞瘤

IDH作为胶质瘤中最为重要的分子标记物,与对疾病发病、肿瘤生物学行为、患者预后有着重要影响^[63]。2016年WHO中枢神经系统肿瘤分类中,弥散型胶质瘤,包括少突胶质细胞瘤、星形胶质细胞瘤、胶质母细胞瘤,均依据IDH的突变情况分为IDH突变型和IDH野生型^[62]。该版分类还将一些肿瘤特征的分子标志作为分类标准或参考,如1p/19q的联合缺失是少突胶质细胞瘤的标志,可作为肿瘤分类的依据;ATRX缺失和TP53缺失是星形细胞瘤的分子标志,可作为诊断的参考;H3 K27M突变则是中线胶质瘤的特征^[62]。

胶质瘤的分子特征与患者的预后明显相关, IDH突变、TERT突变、1p19q联合缺失对低级别胶质瘤和胶质母细胞瘤的预后均有显著的影响^[64];在WHO II、III级胶质瘤中, TERT、IDH突变、1p19q完整的患者预后最好,3种突变均存在的患者预后次之,仅IDH突变的患者预后再次,而仅TERT突变的患者预后最差;在胶质母细胞瘤中,仅IDH突变的患者预后最好,仅TERT突变的患者预后最差,而3种突变均不存在的患者预后状况介于以上两者之间^[64]。除此之外,胶质母细胞瘤中有MGMT启动子甲基化的患者,预后明显好于MGMT启动子未甲基化的患者^[65]。

胶质瘤的分子标志物对肿瘤的治疗有指导意义。MGMT编码一个DNA甲基转移酶,其启动子甲基化会导致该酶的表达受到抑制。MGMT启动子甲基化的患者对烷化化疗药物(如替莫唑胺)有着更好的响应,该类患者通过联合化疗进行治疗,能有着更好的获益^[66]。IDH突变的患者,对于PCV化疗方案(甲基苄肼+洛莫司汀+长春新碱)联合放疗的治疗,有

着更好的响应^[67]。除此之外,针对于特定靶点的靶向药物是否有效亦依赖于肿瘤的分子标志物,如针对*EGFR*的靶向药物尼妥单抗,对*MGMT*启动子未甲基化、*EGFR*基因扩增阳性的患者有着明显的治疗效果^[68];针对*BRAF*的靶向药物维罗非尼,对携带*BRAF V600E*突变的患者有着治疗作用^[69]。

4.2 垂体腺瘤

垂体腺瘤有多重分类方式,WHO根据Ki67指数和*p53*突变情况,将垂体腺瘤分为典型垂体腺瘤和非典型垂体腺瘤^[70]。目前针对垂体腺瘤分子标志物的研究较少。除Ki67和*p53*用以标志垂体腺瘤的侵袭程度外,Ma等^[71]发现在库欣病中,*USP8*(编码高频泛素特异性蛋白酶8)的突变概率高达60%,并可能通过*EGFR*和*POMC*的表达上调,进而导致ACTH的过度分泌;Yao等^[72]报道在无功能垂体腺瘤中,*RB*基因均有着高表达,*HMGAI*和*MDM2*则在复发肿瘤中有着更高的表达;而Glebauskiene等^[73]则报道了*MMP-9*可能与垂体腺瘤的不复发、不活跃有关。垂体腺瘤亦少有靶向治疗,故靶向治疗与垂体瘤分子标志物的关系尚不明确。

4.3 髓母细胞瘤

髓母细胞瘤是多发于儿童的中枢神经系统肿瘤,是胚胎源性肿瘤。根据分子特征,髓母细胞瘤被分为WNT型、SHH型、Group3型、Group4型,其中SHH型又细分为*TP53*突变型和*TP53*野生型^[62]。WNT型髓母细胞瘤主要存在WNT/ β -catenin信号通路的激活和轴突生长信号激活,其患者预后最好;SHH型髓母细胞瘤主要存在SHH信号通路的异常和基底细胞瘤信号通路的异常,同时也存在WNT/ β -catenin信号和轴突生长信号的激活,染色体9p扩增(通常伴随9q缺失)是SHH型髓母细胞瘤的特征;Group3型和Group4型分别有着光传导通路和脑信号蛋白通路的变异,*MYC*扩增是Group3型区别于Group4型的特征,*MYC*扩增的患者预后较差;大部分Group4型髓母细胞瘤有染色体17q同为异构体的存在^[74-75]。髓母细胞瘤的治疗已手术、联合放化疗为主,针对CREBBP:CTNNB1的拮抗剂PRI-724、针对CDK4/6的抑制剂Palbociclib正在进行髓母细胞瘤治疗的临床试验,目前尚无FDA批准用于髓母细胞瘤治疗的靶向药物^[76]。

4.4 药物递送技术

中枢神经系统受到血脑屏障的保护。血脑屏障是由毛细血管内皮细胞、基膜、神经胶质膜构成的屏障结构,能机械性地阻止多种物质进入脑内,许多药物因难以透过血脑屏障或透过血脑屏障的速率过缓,难以应用于中枢神经系统疾病的治疗。中枢神经系统药物递送主要原理包括被动扩散、转运蛋白介导的胞饮途径、液相膜泡运输(包括受体介导的内吞作用和吸附介导的胞饮作用)^[77],除此之外还包括脑室给药、蛛网膜下腔内给药、鼻腔给药等^[78]。近年,纳米技术的兴起使得纳米载体技术用于药物递送,在脑肿瘤、阿尔兹海默病、帕金森病的治疗中均有应用。脂质小体是最早研究出来的纳米药物,由脂质双分子层包裹药物,可通过编辑脂质双分子层的表面蛋白,使其识别特定的细胞;聚合纳米颗粒被

认为是最有前途的穿透血脑屏障的药物递送技术,有着支持多种给药方式、支持颗粒表面修饰、可以设计刺激-响应的药物剂型、可以将多种药物包裹于同一个颗粒等优点;磁性纳米粒子则可以使用外部磁场对药物进行定位,进而进行诊断或治疗;除此之外,还有树枝状聚合物、纳米凝胶、碳纳米管等也是有效的纳米药物递送技术^[77,79]。

4.5 单抗药物应用

单克隆抗体药物仅在胶质瘤中有着较为广泛的应用,贝伐单抗和尼妥单抗是胶质母细胞瘤靶向治疗中常用的单克隆抗体。贝伐单抗作为抗VEGF-A的单克隆抗体,被用于治疗复发胶质母细胞瘤。然而在新诊断胶质母细胞瘤的治疗中,两个III期临床实验RTOG0825和AVAglio均没能观测到贝伐单抗联合替莫唑胺的治疗可延长患者OS^[80-81]。研究显示,IDH1未突变的前神经元型患者、治疗前血浆*MMP-9*水平较低的患者、*AGT*基因表达较低的患者、HLA II型高表达的患者,对贝伐单抗治疗有着较大的获益^[82-84]。尼妥单抗作为针对*EGFR*的靶向药物,对*MGMT*启动子未甲基化、*EGFR*基因扩增阳性的胶质母细胞瘤患者有着明显的治疗效果^[68]。除此之外,PD-1的单克隆抗体针对双等位基因错配修复缺陷的胶质母细胞瘤患者有着治疗效果^[85]。遗憾的是,III期临床试验Checkmate143的结果显示,PD-1单抗Nivolumab单药治疗并不能延长复发胶质母细胞瘤的患者的OS^[86]。

4.6 立体定向放射外科应用

立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery)指使用三维定向系统,精准地对特定区域的组织进行单次高剂量的电离辐射,主要包括伽马刀(Gamma Knife)、射波刀(Cyberknife),在脑转移瘤的治疗中有着一定应用^[87]。临床实验RTOG 9508发现,在脑转移瘤的患者中,使用立体定向放射外科+全脑放疗治疗的患者,比单纯使用全脑放疗治疗的患者有着显著的更高的KPS评分;有着单个不可切除的转移灶的患者OS获得显著延长^[88]。Aoyama等^[89]则报道,使用立体定向放射外科+全脑放疗治疗的有1~4个转移灶的脑转移瘤患者,和单独使用立体定向放射外科治疗的患者,有着近似的OS,而Tamamoto等^[90]发现,单独使用立体定向放射外科治疗有5~10个转移灶的脑转移瘤患者,治疗效果与治疗有2~4个转移灶的脑转移瘤患者的疗效相近。不同研究均认为,对于大的转移灶应进行手术切除;而对于小的转移灶,使用立体定向放射外科治疗能够取得与手术切除相同的疗效,同时避免了全脑放疗带来的神经认知障碍和生活质量降低^[91-92]。除转移瘤外,中枢神经系统复发淋巴瘤、血管外皮细胞瘤亦可用立体定向放射外科技术进行治疗^[93-94]。

4.7 质子治疗进展

质子治疗指使用质子束照射病变组织(通常为肿瘤组织)的治疗,是粒子治疗的一种。高能质子束在进入机体后保持原有速度,能量损失较少;而在接近路径终点时速度降低,出现能量沉积峰值(即Bragg峰)。通过调整质子束的参数可以使能量沉积的峰覆盖肿瘤组织,同时对正常组织的损

伤较少^[95]。考虑到儿童神经系统对放疗的敏感性和潜在的长存活率,质子治疗在儿童神经肿瘤中可以有效地减小辐射副作用^[96]。2016年,一项在儿童髓母细胞瘤中使用质子治疗的II期单臂临床研究显示,质子治疗的副作用主要为耳毒性(5年累计出现3~4级听力损失的概率为16%)和神经内分泌毒性(5年累计出现率为55%,以生长激素缺乏为主)^[97]。全量表IQ测试则显示在平均5.2年的随访时间内,患者IQ每年下降1.5%,知觉推理指数和记忆能力并未明显变化^[97]。患者的5年PFS为80%,5年OS为83%,与传统放疗的疗效相当,提示质子治疗可能能够替代传统放疗^[97]。然而目前仍没有一项临床试验证明在中枢神经系统肿瘤中,质子治疗带来的患者收益能显著超过传统治疗方案^[98]。Leroy等^[99]的Meta分析显示,现有证据既不能支持也不能否认质子治疗在儿童常见肿瘤中的作用。此外,对于颅底病变的患者,可通过质子治疗提升治疗总剂量,有着潜在的治疗效果;对于前庭神经鞘瘤,质子治疗的效果不如传统放疗;对于低级别胶质瘤,质子治疗与传统放疗的效果类似;而用以提升总放疗剂量的高级别胶质瘤质子治疗则会导致严重的副反应;而对于脑膜瘤,由于传统放疗的效果较好,质子治疗是否能带来更进一步的效果仍未知^[98]。

5 非肿瘤疾病领域的精准治疗

脑血管病、癫痫、疼痛的精准治疗,体现了对患者个体化患病风险评估、病灶精准定位、基于基因组学的药物治疗,代表着精准神经外科学在非肿瘤的疾病中的应用。

5.1 脑血管疾病

精准神经外科学使得个体化患病风险的评估成为了可能,在脑动静脉畸形(bAVMs)患者中,这一点尤为突出。bAVMs最致命的并发症是出血,队列研究显示,bAVMs患者年均出血概率是2%~4%,然而患者之间发生脑血管出血的风险存在极大的区别。位置、深度、病灶大小、动脉供血、动脉瘤等因素都会影响出血的风险^[100]。对122个bAVMs患者的研究发现,静脉回流受阻可能是对脑出血影响最大的因素。70%的bAVMs仅有1个引流静脉或生理作用相当的静脉,相比于有2个及以上的引流静脉,仅有1个引流静脉的bAVMs患者出血风险更高。根据多元逻辑回归模型,在仅有1个引流静脉的同时出现了静脉狭窄、动脉瘤的患者出血概率最高^[101]。根据这些因素,可以对bAVMs患者的出血风险进行个体化的评估,结合四维磁共振成像,指导后续对血栓的监控和治疗^[102],延长患者的生命^[103]。

5.2 癫痫

大约1/3的癫痫患者对抗癫痫药物治疗不敏感,对于难治性病灶癫痫患者,手术切除病灶是最为有效的治疗手段。精准医学思路指导下的癫痫手术强调对个体病灶特征的精确识别和癫痫灶位置的准确定位。传统的MRI神经影像学技术可以有效帮助识别结构病变,但是精度不足以检测局灶性皮质发育不良等仅有毫米级结构异常的疾病。对这类患

者的术前精准评估,需要结合新兴的神经影像学方法,利用基于像素的核磁共振成像(VBM)的形态学分析、多峰性技术、正电子发射计算机断层显像(PET)、单光子发射计算机断层成像术(SPECT)与MRI结合方法等,识别精细结构和导致癫痫发作的组织损伤,在空间和时间维度上理解脑的动力学,辅助癫痫手术的进行,有利于术后癫痫控制,将病人个体受益最大化^[104]。

立体脑电描记术(SEEG)可以作为精确诊疗工具,进一步优化抗药性癫痫患者的术后效果。SEEG旨在根据每个病人独特的解剖、脑电、临床需求,构建立体定位轨迹,靶向最可能的发作位点、解剖学损伤,直接记录脑组织的神经信号,实现对病灶的精确定位,术后并发症风险极低^[105]。除此之外,在特定的下丘脑错构瘤、灰质结节异位、海马硬化等抗药性癫痫患者中,SEEG可以结合立体定向射频热凝术(RT-THC),作为治疗手段,精确地灼烧病灶,实现微创癫痫手术^[106]。在包含89位利用SEEG进行术前评估、RT-THC进行后续治疗的癫痫患者中,25位患者的病情得到了持续性的控制,不必进行开放性手术,灰质结节异位患者将是这一治疗方案最理想的受众。SEEG为抗药性癫痫患者的诊疗提供了新的思路。

5.3 疼痛

急性、慢性、炎症性、神经性等多种疼痛的管理是现代医学面临的一大挑战,药物基因组学有望为这一领域的突破带来希望^[107]。携带非野生型ALDH2基因的人群反应活性乙醛代谢能力差,多种疼痛传导通路受到影响,对乙酰氨基酚等会进一步限制代谢的药物在这一人群中的止痛效果有限^[108]。

此外,鸦片类药物受体基因的单核苷酸多态性也对患者的疼痛敏感性、鸦片类药物使用剂量、鸦片类药物相关的不良反应存在影响^[109]。其中介导可待因去甲基化的基因CYP2D6发生突变导致的快速药物代谢会引起毒性反应,这一人群应避免使用可待因进行镇痛^[107]。

卡马西平、曲莱、拉莫三嗪、正加巴喷丁等治疗神经痛的药物会导致史-约综合征、中毒性表皮坏死松解症等副作用。研究发现,HLA基因对药物敏感性具有直接影响,携带HLA-B*15:02等位基因的患者接受卡马西平治疗后倾向于诱发史-约综合征,因此应在治疗前进行HLA基因筛查,避免致命副反应的发生^[107]。

6 结论

精准医学将以肿瘤系统疾病为切入点,随着分子、基因组、细胞、临床、行为、生理、环境参数的测量和分析,最终应用到其他疾病。在新进技术的开发和最新研究成果的协助下,神经外科学亦在一步步迈向精准。精准的解剖学定位是神经外科迈向精准的基础,精准的脑功能定位、精准手术给了神经外科学精准的可能,肿瘤和非肿瘤疾病的精准诊疗则是精准神经外科学的重要展现。

除了技术的发展和诊疗水平的提升,精准神经外科学的

实现也有赖于神经外科医师、患者在思想和理念上的转变。医师需要跳出经验医学的老路,通过精准的手段为患者提供精准的诊疗;而患者则需要信任和配合医师,完成精准医疗的过程。精准神经外科学无法仅通过单种技术、单个科室实现,而是需要多种技术的共同应用和各专科的相互协作。多学科团队协作(multiple disciplinary team, MDT)模式既是解决疑难杂症的首选方式,也是实施精准医学的必由之路。

神经外科学迈向精准带来了患者更多获益,但“精准”并不是终点。随着新技术的涌现、数据采集和分析的加强,神经外科终将从精准神经外科走向个体化的神经外科。

参考文献(References)

- [1] Collins F S, Varmus H. A new initiative on precision medicine[J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372(9): 793-795.
- [2] Runge V M, Aoki S, Bradley W G, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography of the brain—50 years of innovation, with a focus on the future[J]. *Investigative Radiology*, 2015, 50(9): 551-556.
- [3] Tidwell A S, Robertson I D. Magnetic resonance imaging of normal and abnormal brain perfusion[J]. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 2011, 52(Suppl 1): S62-71.
- [4] Kubota Y. New developments in electron microscopy for serial image acquisition of neuronal profiles[J]. *Microscopy (Oxf)*, 2015, 64(1): 27-36.
- [5] Ohno N, Katoh M, Saitoh Y, et al. Three-dimensional volume imaging with electron microscopy toward connectome[J]. *Microscopy (Oxf)*, 2015, 64(1): 17-26.
- [6] Fakhry A, Zeng T, Ji S. Residual deconvolutional networks for brain electron microscopy image segmentation[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2017, 36(2): 447-456.
- [7] Zeng T, Wu B, Ji S. DeepEM3D: Approaching human-level performance on 3D anisotropic EM image segmentation[J]. *Bioinformatics*, 2017, doi: btx188.
- [8] Weissleder R. Molecular imaging in cancer[J]. *Science*, 2006, 312(5777): 1168-1171.
- [9] Fan L, Li H, Zhuo J, et al. The human brainnetome atlas: a new brain atlas based on connective architecture[J]. *Cerebral Cortex*, 2016, 26(8): 3508-3526.
- [10] The Chinese Academy of Sciences. Brainnetome atlas[EB/OL]. [2017-06-17]. <http://atlas.brainnetome.org/>.
- [11] Van Essen D C, Smith S M, Barch D M, et al. The WU-Minn human connectome project: An overview[J]. *Neuroimage*, 2013, 80: 62-79.
- [12] Insel T R, Landis S C, Collins F S. Research priorities. The NIH BRAIN initiative[J]. *Science*, 2013, 340(6133): 687-688.
- [13] Kelloff G J, Hoffman J M, Johnson B, et al. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development[J]. *Clinical Cancer Research*, 2005, 11(8): 2785-2808.
- [14] Shivamurthy V K, Tahari A K, Marcus C, et al. Brain FDG PET and the diagnosis of dementia[J]. *American Journal of Roentgenology*, 2015, 204(1): W76-W85.
- [15] Bloudek L M, Spackman D E, Blankenburg M, et al. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2011, 26(4): 627-645.
- [16] Ewers M, Brendel M, Rizk-Jackson A, et al. Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects[J]. *NeuroImage: Clinical*, 2014, 4: 45-52.
- [17] Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309-314.
- [18] Omuro A M, Leite C C, Mokhtari K, et al. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours[J]. *The Lancet Neurology*, 2006, 5(11): 937-948.
- [19] Yoon J H, Kim J H, Kang W J, et al. Grading of cerebral glioma with multiparametric MR imaging and 18F-FDG-PET: Concordance and accuracy[J]. *European Radiology*, 2014, 24(2): 380-389.
- [20] Zukotynski K A, Fahey F H, Vajapeyam S, et al. Exploratory evaluation of MR permeability with 18F-FDG PET mapping in pediatric brain tumors: A report from the Pediatric Brain Tumor Consortium[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2013, 54(8): 1237-1243.
- [21] Li S, An L, Yu S, et al. (13)C MRS of human brain at 7 Tesla using [2-(13)C]glucose infusion and low power broadband stochastic proton decoupling[J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2016, 75(3): 954-961.
- [22] Koglin N, Mueller A, Berndt M, et al. Specific PET imaging of xC-transporter activity using a (1)(8)F-labeled glutamate derivative reveals a dominant pathway in tumor metabolism[J]. *Clinical Cancer Research*, 2011, 17(18): 6000-6011.
- [23] Takeuchi S, Wada K, Toyooka T, et al. Increased xCT expression correlates with tumor invasion and outcome in patients with glioblastomas[J]. *Neurosurgery*, 2013, 72(1): 33-41.
- [24] Venetti S, Dunphy MP, Zhang H, et al. Glutamine-based PET imaging facilitates enhanced metabolic evaluation of gliomas in vivo[J]. *Science Translational Medicine*, 2015, 7(274): 274ra217.
- [25] Glaudemans A W, Enting R H, Heesters M A, et al. Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2013, 40(4): 615-635.
- [26] Koulouri O, Steuwe A, Gillett D, et al. A role for 11C-methionine PET imaging in ACTH-dependent Cushing's syndrome[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2015, 173(4): M107-M120.
- [27] Juhasz C, Dwivedi S, Kamson D O, et al. Comparison of amino acid positron emission tomographic radiotracers for molecular imaging of primary and metastatic brain tumors[J]. *Molecular Imaging*, 2014, 13(6): 7290.2014.00015.
- [28] Ishiwata K, Kubota K, Murakami M, et al. Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo?[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 1993, 34(11): 1936-1943.
- [29] Davitz M S, Wu W E, Soher B J, et al. Quantifying global-brain metabolite level changes with whole-head proton MR spectroscopy at 3T[J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 2017, 35: 15-19.
- [30] Bandettini PA. Twenty years of functional MRI: The science and the stories[J]. *Neuroimage*, 2012, 62(2): 575-588.
- [31] Mahvash M, Maslehaty H, Jansen O, et al. Functional magnetic resonance imaging of motor and language for preoperative planning of neurosurgical procedures adjacent to functional areas[J]. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2014, 123: 72-77.
- [32] Chakraborty A, McEvoy A W. Presurgical functional mapping with functional MRI[J]. *Current Opinion in Neurology*, 2008, 21(4): 446-451.
- [33] Lang S, Duncan N, Northoff G. Resting-state functional magnetic resonance imaging: review of neurosurgical applications[J]. *Neurosurgery*, 2014, 74(5): 453-464.

- [34] Jones D K, Leemans A. Diffusion tensor imaging[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2011, 711: 127–144.
- [35] Tatsuzawa K, Owada K, Sasajima H, et al. Surgical strategy of brain tumors adjacent to the optic radiation using diffusion tensor imaging-based tractography[J]. *Oncology Letters*, 2010, 1(6): 1005–1009.
- [36] Pujol S, Wells W, Pierpaoli C, et al. The DTI challenge: Toward standardized evaluation of diffusion tensor imaging tractography for neurosurgery[J]. *Journal of Neuroimaging*, 2015, 25(6): 875–882.
- [37] Hendrix P, Griessenauer C J, Cohen-Adad J, et al. Spinal diffusion tensor imaging: A comprehensive review with emphasis on spinal cord anatomy and clinical applications[J]. *Clinical Anatomy*, 2015, 28(1): 88–95.
- [38] Lerner A, Mogensen M A, Kim P E, et al. Clinical applications of diffusion tensor imaging[J]. *World Neurosurgery*, 2014, 82(1/2): 96–109.
- [39] Mezger U, Jendrewski C, Bartels M. Navigation in surgery[J]. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2013, 398(4): 501–514.
- [40] Zhang J, Chen X, Zhao Y, et al. Impact of intraoperative magnetic resonance imaging and functional neuronavigation on surgical outcome in patients with gliomas involving language areas[J]. *Neurosurgical Review*, 2015, 38(2): 319–330.
- [41] Bir S C, Konar S K, Maiti T K, et al. Utility of neuronavigation in intracranial meningioma resection: A single-center retrospective study [J]. *World Neurosurgery*, 2016, 90: 546–555.
- [42] Stachura K, Grzywina E. Neuronavigation-guided endoscopy for intraventricular tumors in adult patients without hydrocephalus[J]. *Video-surgery and Other Miniinvasive Techniques*, 2016, 11(3): 200–207.
- [43] Gerard I J, Kersten-Oertel M, Petrecca K, et al. Brain shift in neuro-navigation of brain tumors: A review[J]. *Medical Image Analysis*, 2017, 35: 403–420.
- [44] Riva M, Hennersperger C, Milletari F, et al. 3D intra-operative ultrasound and MR image guidance: Pursuing an ultrasound-based management of brainshift to enhance neuronavigation[J]. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2017, doi: 10.1007/s11548-017-1578-5.
- [45] Lobo F A, Wagemakers M, Absalom A R. Anaesthesia for awake craniotomy[J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2016, 116(6): 740–744.
- [46] Stevanovic A, Rossaint R, Veldeman M, et al. Anaesthesia management for awake craniotomy: Systematic review and Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0156448.
- [47] Esecnu C I, Rincon-Torroella J, ReFaey K, et al. Awake craniotomy vs craniotomy under general anesthesia for perirolandic gliomas: Evaluating perioperative complications and extent of resection[J]. *Neurosurgery*, 2017, doi: nxy023.
- [48] Smith J A, Jivraj J, Wong R, et al. 30 years of neurosurgical robots: Review and trends for manipulators and associated navigational systems[J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2016, 44(4): 836–846.
- [49] Doulgeris J J, Gonzalez-Blohm S A, Filis A K, et al. Robotics in neurosurgery: Evolution, current challenges, and compromises[J]. *Cancer Control*, 2015, 22(3): 352–359.
- [50] Li Q H, Zamorano L, Pandya A, et al. The application accuracy of the NeuroMate robot – A quantitative comparison with frameless and frame-based surgical localization systems[J]. *Computer Aided Surgery*, 2002, 7(2): 90–98.
- [51] Sutherland G R, Lama S, Gan L S, et al. Merging machines with microsurgery: Clinical experience with neuroArm[J]. *Journal of Neurosurgery*, 2013, 118(3): 521–529.
- [52] Devito D P, Kaplan L, Dietl R, et al. Clinical acceptance and accuracy assessment of spinal implants guided with SpineAssist surgical robot: retrospective study[J]. *Spine*, 2010, 35(24): 2109–2115.
- [53] Carai A, Mastronuzzi A, De Benedictis A, et al. Robot-assisted stereotactic biopsy of diffuse intrinsic pontine glioma: A single centre experience[J]. *World Neurosurgery*, 2017, 101: 584–588.
- [54] Wang W, Lv Z, Li X, et al. Virtual reality based GIS analysis platform [C]/International Conference on Neural Information Processing. Cham: Springer International Publishing, 2015: 638–645.
- [55] Choudhury N, Gelinias-Phaneuf N, Delorme S, et al. Fundamentals of neurosurgery: Virtual reality tasks for training and evaluation of technical skills[J]. *World Neurosurgery*, 2013, 80(5): e9–e19.
- [56] Wang S, Ying J, Wei L, et al. Effects of parasagittal meningiomas on intracranial venous circulation assessed by the virtual reality technology[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 8(8): 12706–12715.
- [57] Alaraj A, Luciano C J, Bailey D P, et al. Virtual reality cerebral aneurysm clipping simulation with real-time haptic feedback[J]. *Neurosurgery*, 2015, 11(Suppl 2): 52–58.
- [58] Billingham M, Clark A, Lee G. A survey of augmented reality[J]. *Foundations and Trends in Human-Computer Interaction*, 2015, 8(2/3): 73–272.
- [59] Meola A, Cutolo F, Carbone M, et al. Augmented reality in neurosurgery: A systematic review[J]. *Neurosurgical Review*, 2016, doi: 10.1007/s10143-016-0732-9.
- [60] Besharati Tabrizi L, Mahvash M. Augmented reality-guided neurosurgery: accuracy and intraoperative application of an image projection technique[J]. *Journal of Neurosurgery*, 2015, 123(1): 206–211.
- [61] Kersten-Oertel M, Gerard I, Drouin S, et al. Augmented reality in neurovascular surgery: Feasibility and first uses in the operating room[J]. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2015, 10(11): 1823–1836.
- [62] Louis D N, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: A summary[J]. *Acta Neuropathologica*, 2016, 131(6): 803–820.
- [63] Yan H, Parsons D W, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas[J]. *New England Journal of Medicine*, 2009, 360(8): 765–773.
- [64] Eckel-Passow J E, Lachance D H, Molinaro A M, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors[J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372(26): 2499–2508.
- [65] van den Bent M J, Dubbink H J, Sanson M, et al. MGMT promoter methylation is prognostic but not predictive for outcome to adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors: A report from EORTC Brain Tumor Group Study 26951[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(35): 5881–5886.
- [66] Stupp R, Hegi M E, Mason W P, et al. 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[J]. *The Lancet Oncology*, 2009, 10(5): 459–466.
- [67] Cairncross J G, Wang M, Jenkins R B, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32(8): 783–790.
- [68] Westphal M, Heese O, Steinbach J P, et al. A randomised, open label phase III trial with nimotuzumab, an anti-epidermal growth factor re-

- ceptor monoclonal antibody in the treatment of newly diagnosed adult glioblastoma[J]. *European Journal of Cancer*, 2015, 51(4): 522-532.
- [69] Robinson G W, Orr B A, Gajjar A. Complete clinical regression of a BRAF V600E-mutant pediatric glioblastoma multiforme after BRAF inhibitor therapy[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 258.
- [70] 刘小海, 冯铭, 王任直. 垂体腺瘤分型的历史、现状及展望[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016(9): 565-568.
Liu Xiaohai, Feng Ming, Wang Renzhi. Past, present, and future of the classification pituitary adenoma[J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 2016(9): 565-568.
- [71] Ma Z Y, Song Z J, Chen J H, et al. Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease[J]. *Cell Research*, 2015, 25(3): 306-317.
- [72] Yao X, Gao H, Li C, et al. Analysis of Ki67, HMGA1, MDM2, and RB expression in nonfunctioning pituitary adenomas[J]. *Journal of Neuro-Oncology*, 2017, 132(2): 199-206.
- [73] Glebauskiene B, Liutkeviciene R, Vilkeviciute A, et al. Does MMP-9 gene polymorphism play a role in pituitary adenoma development?[J]. *Disease Markers*, 2017, doi: 10.1155/2017/5839528 .
- [74] Northcott P A, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29(11): 1408-1414.
- [75] Kool M, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: An international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas[J]. *Acta Neuropathologica*, 2012, 123(4): 473-484.
- [76] Archer T C, Mahoney E L, Pomeroy S L. Medulloblastoma: Molecular classification-based personal therapeutics[J]. *Neurotherapeutics*, 2017, 14(2): 265-273.
- [77] Meng J, Agrahari V, Youm I. Advances in targeted drug delivery approaches for the central nervous system tumors: the inspiration of nanobiotechnology[J]. *Journal of NeuroImmune Pharmacology*, 2017, 12(1): 84-98.
- [78] Miyake M M, Bleier B S. The blood-brain barrier and nasal drug delivery to the central nervous system[J]. *The American Journal of Rhinology & Allergy*, 2015, 29(2): 124-127.
- [79] Fakhoury M. Drug delivery approaches for the treatment of glioblastoma multiforme[J]. *Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology*, 2016, 44(6): 1365-1373.
- [80] Gilbert M R, Dignam J J, Armstrong T S, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma[J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 370(8): 699-708.
- [81] Chinot O L, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma[J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 370(8): 709-722.
- [82] Sandmann T, Bourgon R, Garcia J, et al. Patients with proneural glioblastoma may derive overall survival benefit from the addition of bevacizumab to first-line radiotherapy and temozolomide: Retrospective analysis of the AVAglio trial[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(25): 2735-2744.
- [83] Tabouret E, Boudouresque F, Farina P, et al. MMP2 and MMP9 as candidate biomarkers to monitor bevacizumab therapy in high-grade glioma[J]. *Neuro-Oncology*, 2015, 17(8): 1174-1176.
- [84] Urup T, Michaelsen S R, Olsen L R, et al. Angiotensinogen and HLA class II predict bevacizumab response in recurrent glioblastoma patients[J]. *Molecular Oncology*, 2016, 10(8): 1160-1168.
- [85] Bouffet E, Larouche V, Campbell B B, et al. Immune checkpoint inhibition for hypermutant glioblastoma multiforme resulting from germline biallelic mismatch repair deficiency[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(19): 2206-2211.
- [86] Reardon D A, et al. Randomized Phase 3 study evaluating the efficacy and safety of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: checkMate 143[EB/OL]. [2017-05-25]. <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4277/presentation/151>. In.
- [87] Smith M L, Lee J Y. Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastasis[J]. *Neurosurgical Focus*, 2007, 22(3): E5.
- [88] Andrews D W, Scott C B, Sperduto P W, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9422): 1665-1672.
- [89] Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2006, 295(21): 2483-2491.
- [90] Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): A multi-institutional prospective observational study[J]. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(4): 387-395.
- [91] Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence[J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2014, 40(1): 48-59.
- [92] Shimony N, Shofty B, Harosh C B, et al. Surgical resection of cerebral metastases leads to faster resolution of peritumoral edema than stereotactic radiosurgery: A volumetric analysis[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2017, 24(5): 1392-1398.
- [93] Kumar R, Laack N, Pollock B E, et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of recurrent CNS lymphoma[J]. *World Neurosurgery*, 2015, 84(2): 390-397.
- [94] Cohen-Inbar O, Lee C C, Mousavi SH, et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial hemangiopericytomas: A multicenter study[J]. *Journal of Neurosurgery*, 2017, 126(3): 744-754.
- [95] McDonald M W, Fitzek M M. Proton therapy[J]. *Current Problems in Cancer*, 2010, 34(4): 257-296.
- [96] Chhabra A, Mahajan A. Treatment of common pediatric CNS malignancies with proton therapy[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2016, 5(4): 49.
- [97] Yock T I, Yeap B Y, Ebb D H, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study[J]. *The Lancet Oncology*, 2016, 17(3): 287-298.
- [98] Combs S E. Does proton therapy have a future in CNS tumors?[J]. *Current Treatment Options in Neurology*, 2017, 19(3): 12.
- [99] Leroy R, Benahmed N, Hulstaert F, et al. Proton therapy in children: A systematic review of clinical effectiveness in 15 pediatric cancers [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2016, 95(1): 267-278.
- [100] Abecassis I J, Xu D S, Batjer H H, et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: A systematic review[J]. *Neurosurgical Focus*, 2014, 37(3): E7.
- [101] Sahlein D H, Mora P, Becske T, et al. Features predictive of brain arteriovenous malformation hemorrhage: Extrapolation to a physiologic model[J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 1964-1970.
- [102] Ansari S A, Schnell S, Carroll T, et al. Intracranial 4D flow MRI: Toward individualized assessment of arteriovenous malformation hemo-

- dynamics and treatment-induced changes[J]. American Journal of Neuroradiology, 2013, 34(10): 1922-1928.
- [103] Zammar S G, Hamade Y J, Aoun R J, et al. Precision medicine in brain arteriovenous malformation management: Arteries steal the show but veins may hold the crystal ball[J]. Neurosurgery, 2014, 75(6): N13-N14.
- [104] Jin P, Wu D, Li X, et al. Towards precision medicine in epilepsy surgery[J]. Annals of Translational Medicine, 2016, 4(2): 24.
- [105] Gomez-Huelgas R, Perez-Jimenez F, Serrano-Rios M, et al. Clinical decisions in patients with diabetes and other cardiovascular risk factors. A statement of the Spanish Society of Internal Medicine[J]. Revista Clinica Espanola (English Edition), 2014, 214(4): 209-215.
- [106] Quigg M, Harden C. Minimally invasive techniques for epilepsy surgery: stereotactic radiosurgery and other technologies[J]. Journal of Neurosurgery, 2014, 121(Suppl): 232-240.
- [107] Ko T M, Wong C S, Wu J Y, et al. Pharmacogenomics for personalized pain medicine[J]. Acta Anaesthesiologica Taiwanica, 2016, 54(1): 24-30.
- [108] Zambelli V O, Chen C H, Gross E R. Reactive aldehydes: an initial path to develop precision medicine for pain control[J]. Annals of Translational Medicine, 2015, 3(17): 258.
- [109] Poon K H, Lee T L. Personalised and precision pain medicine: A dream coming true?[J]. Annals of the Academy of Medicine, Singapore, 2013, 42(10): 545-546.

Advances in precision neurosurgery

KONG Ziren^{1,2}, ZHANG Xiao¹, FENG Shi², GONG Mengchun², WANG Yu¹, MA Wenbin¹, WANG Renzhi¹

1. Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China
2. Central Laboratories, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Abstract According to the National Institutes of Health (NIH), the precision medicine is defined as an emerging approach for disease treatment and prevention, with considerations of the variance in genes, environment, and lifestyle for an individual patient. In recent years, new developments in the basic researches, the neuroimaging, the surgery, the neurologic disorders, especially, the neuro-oncology studies, have shed light on the future of the neurosurgery. With the continuous progress of the cancer genomics, the targeted therapy, the stereotactic radiosurgery and the proton therapy, the tumors can be treated precisely, while an increasing number of therapeutic methods can also be found for the non-neoplastic neurologic disorders. This paper reviews the latest techniques and advances of the anatomical structure, the functional localization, the surgery, the diagnosis and treatment of the neoplastic and non-neoplastic disorders of the brain, demonstrating that the neurosurgery has entered a precision era.

Keywords precision medicine; neurosurgery; imaging; surgery; neuro-oncology

(责任编辑 田恬)