

5 神经外科的精准医学

关键概念

- * 精准医学在癌症治疗中已经取得了显著的进展。1随着我们展望未来，分子分析、药物输送、术中导航等技术的改进将继续扩大精准医学的范围。
- * 到目前为止，精准医疗的应用仅限于神经外科，但在包括脑血管神经外科、创伤、功能性神经外科、癫痫和儿科在内的神经外科专科中具有显著的使用潜力。
- * 正如在儿科神经肿瘤学中应用精准医学的例子所强调的那样，精准医学在临床环境中是可行且有用的。

介绍

尽管人们对个性化医学的兴趣又有了新的浪潮，但它一直是神经外科实践的一个组成部分。所有神经外科病例都可视为个性化治疗，因为外科医生必须考虑每个病例的独特性，并了解每位患者的解剖结构。这一点同样适用于普通医生，因为他们也需要评估、咨询和照顾作为个体的患者。然而，随着新技术的进步和发展，个性化和精准医疗有望增强这一点，并改善治疗效果。

2016年，奥巴马总统启动了价值2.15亿美元的精准医疗计划，其中包括1.3亿美元用于国家卫生研究院组建并研究“我们所有人”自愿全国研究队列；7000万美元用于国家癌症研究所识别基因组驱动因素并将其作为癌症治疗的目标；1000万美元用于美国食品药品监督管理局（FDA）创建数据库；以及500万美元用于国家卫生信息技术协调办公室支持数据的隐私保护和交换。2在这里，精准医疗指的是更广泛的方法，即创建疾病更为细致的分类，以便针对这些疾病制定治疗方案，而不是针对个别患者的变异。3尽管这项投资集中在基因组学和癌症上，但这些技术可以应用于神经外科的许多领域。此外，由此产生的信息和技术还可以用于推动个性化神经外科方法的进步，而不仅仅是当前的标准护理。在本章中，我们将回顾精准医疗在肿瘤学中的起源，探讨其不同神经外科专业的应用，然后以儿科神经肿瘤学为例，展示如何将精准医疗用于临床整合。

癌症

自DNA被发现以来，揭开人类基因组的秘密便一直充满诱惑。随着2003年人类基因组计划的完成以及随之而来的测序成本五万倍下降，这一可能性似乎比以往任何时候都更近，但也更远，因为对其多因素病因的认识日益加深。在这场价格剧降的背后，是下一代测序（NGS）技术的发明。NGS，即大规模并行测序，通过使用基于聚合酶链反应（PCR）的扩增并行测序许多短读长，然后与参考基因组进行比对。

全基因组和全外显子组测序的一个重要前景领域是其在癌症中的应用。由于癌症在个体之间以及肿瘤内部往往表现出极高的异质性，了解其独特特征对于成功治疗和改善预后至关重要。此外，由于样本通常在切除或活检时可获得，分子谱型分析正变得越来越常规。在某些情况下，了解潜在的遗传改变，如BCRABL融合，已经带来了显著的成功（例如，伊马替尼用于慢性髓性白血病）。在神经肿瘤学中，抑制BRAFV600E（及其他靶向疗法）在BRAFV600E突变胶质瘤中的应用已取得令人鼓舞的结果。不幸的是，由于肿瘤的演变，仅针对一个病灶很少足够。关于分子生物学和基因组学的更多信息，请参见第61章。

除了遗传水平之外，表观遗传（表观基因组）、转录（转录组）、蛋白质（蛋白质组）、翻译后（如磷酸化蛋白质组）、蛋白质-蛋白质（相互作用组）和化学（代谢组）水平上也常常存在相互作用的改变。肿瘤微环境中还存在复杂的相互作用，包括与浸润的髓系细胞、淋巴细胞、血管和间质的相互作用，以及与系统因素如免疫系统和肠道微生物组的相互作用。这种肿瘤内在和外在因素之间的相互作用至关重要，尤其是在越来越多地关注癌症免疫疗法的设计和应用时。然而，随着技术的迅速进步，我们也在理解这些因素方面取得了进展。

临床应用

尽管NGS在研究方面取得了重大进展，但在临床应用方面仍处于起步阶段。个体化全面分析仍然昂贵，分析仍然需要大量资源且缺乏标准化。14一些中心报告了NGS方法的有希望的结果，15,16但通常设备、人员和培训要求对于小型中心来说是必不可少的，即使仅限于一种技术。此外，在临床研究、基础设施和保险覆盖方面仍存在显著不足，这些是扩展所必需的。17随着这些问题逐渐得到解决

随着技术的不断改进和成本的降低，我们预计采用率将会增加。

目前，更易获取的选择包括桑格测序和微阵列。桑格测序是“第一代”测序技术，在NGS之前使用，完成了人类基因组计划。它通过链终止法快速提供小区域的高保真序列，尽管需要较高的变异等位基因频率才能检测到，并且不提供拷贝数信息。¹⁸它最适合用于识别已知基因中的新发改变。同时，微阵列可用于检测选定的一系列改变¹⁸，常用于临床精准医疗。¹⁹这种方法在现阶段是合理的，具有将使用NGS的研究成果以较低成本转化为临床应用的优势。

为了扩大治疗范围，已经设计了若干临床试验，采用了新的策略，如“伞”或“篮子”策略。伞式试验在肿瘤类型中测试多种靶向治疗；篮子试验在肿瘤类型中测试一种靶向治疗针对特定改变。²⁰第二阶段的NCI匹配临床试验目前正在招募多种癌症患者，包括胶质瘤，以考察一组药物是否能惠及具有某些遗传异常的患者。²¹也提出了并进行了“n-1”方法的试验，尽管该方法的有效性存在争议。²²需要新的、严谨的试验设计来加速新分类人群的研究进展。

药物发现和选择

根据精准医疗临床试验背后的逻辑，最近FDA开始批准针对特定变异而非肿瘤类型的药物，包括用于微卫星不稳定性高或错配修复缺陷的癌症的帕博利珠单抗，以及用于TRK融合癌症的拉罗替尼。精准医疗还改变了药物发现方式，使得识别潜在靶点变得相对无关紧要。结合合成新抗体和针对这些靶点的小分子抑制剂能力的提升，针对特定变异变得越来越可行。基因表达与多态性之间的关联可能有助于在有多种治疗选择时为个别患者选择合适的药物。瓶颈已从寻找靶点转向验证其生物学意义。部分通过个性化药物筛选来解决，即使用患者肿瘤模型，如类器官、人源化小鼠模型或芯片上的神经系统，暴露于一系列药物中，以确定哪种疗法最有效。

纳米粒子和药物输送

即使成功确定了靶向治疗方案，治疗中枢神经系统（CNS）恶性肿瘤的一个重大挑战仍然是药物如何穿过血脑屏障。为了应对这一问题，研究人员开发了多种纳米颗粒，包括脂质体、纳米蛋白结合技术、聚合物纳米颗粒、磁性纳米颗粒和分子靶向纳米颗粒。²⁷他们可能通过增强渗透性和滞留（EPR）效应积累，即由于异常的血管结构和减少的淋巴引流，大分子在肿瘤微环境中积聚，但通常需要进一步靶向以实现细胞内摄取。例如，已开发出聚合物纳米颗粒来识别胶质母细胞瘤细胞上的血小板衍生生长因子受体 β （PDGFR- β ），并递送dactolisib。²⁸

靶向治疗中的神经外科医生

针对中枢神经系统肿瘤的靶向治疗的关键在于活检，这一重任落在神经外科医生及其团队的肩上。这一点在更广泛的层面上同样适用。无论神经外科病理状况如何，神经外科医生通常负责取样，这为后续分析和发现提供了基础。图5.1展示了一个通用的精准医疗工作流程。安全始终是首要考虑，但如果外科医生认为安全可行，可以在肿瘤切除过程中将收集足够的样本用于测序作为次要优先事项，最好是从多个部位采集以考虑肿瘤异质性。^{29,30}同样，在新病灶活检中，建议外科医生使用同一针道在肿瘤孔的不同深度获取至少两个不同的活检样本。³⁰收集材料后，应有神经病理学家或团队成员在场，以确保样本立即冷冻并置于无菌条件下培养基中。²⁹立即分析至关重要，因为许多肿瘤迅速演变。如果可能，还应随时跟踪肿瘤演变，评估治疗反应和疾病进展，^{30,31}这些通常会因治疗而演变。^{32,33}此外，在考虑转移时，即使原发癌可能已经进行了分析，原发和转移瘤之间也可能存在显著差异，包括驱动因素的差异。^{34,35}为了简化从收集到分析再到生物库和研究整个流程，跨学科合作是必要的。还建议进行跨机构合作，以收集所需的数据量，得出统计学上的显著结论并加速研究。

术中基因分型的工作也在进行中，以帮助神经外科医生决定是否继续进行积极切除。Shankar及其同事报告称，他们使用OperaGen检测方法在60分钟内评估了TERT启动子和IDH1的状态。尽管目前仍有限制，但这种方法有潜力补充组织学分析，并提供更详细的资料，尤其是在分子分类知识不断增长的情况下。

术中导航和成像

尽管每个手术病例按定义都是以个性化方式处理的，但可以通过技术手段改进手术规划并提供术中指导。实现肿瘤的大范围完全切除通常对总体生存至关重要，因此成为研究的重点。然而，这因弥漫性切缘和个体解剖及功能的变化而变得复杂。目前用于改善切除效果的方法包括术中神经导航，该方法使用术前CT或MRI进行引导，以及术中MRI，实时监测（见第154、156和157章）。术中超声、42术中拉曼光谱法、43和高光谱成像⁴⁴也被提议作为非侵入性成像方式，尽管需要进一步探索。⁴²

用于药物递送的纳米粒子在成像领域也有应用。另一种有前景的方法是近红外荧光与光学荧光造影剂结合使用。这些造影剂可以通过EPR获得，或者特异性地靶向肿瘤或其微环境中的刺激物的独特特征。例如，一种两性离子近红外荧光团可以与靶向配体如EGFR偶联。其他靶向荧光团包括小分子荧光团、肿瘤特异性抗体或肽偶联荧光团以及可激活荧光团。

荧光肿瘤标记物也可用于改善成人高级别胶质瘤的边缘，也可与其他成像技术联合使用，如术中神经导航

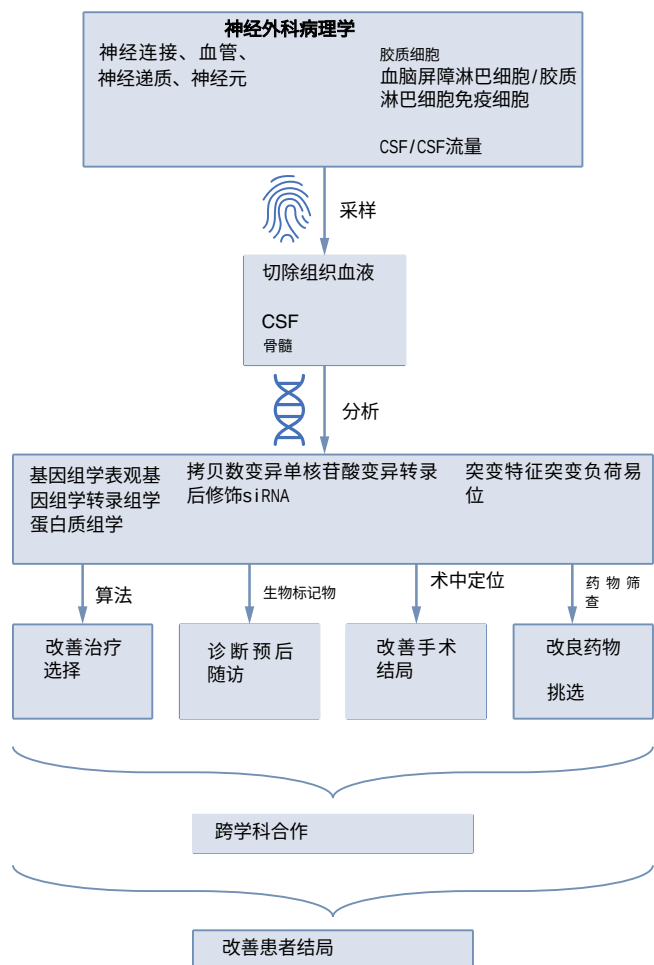


图5.1精准医疗在神经外科中的通用工作流程。当安全且方便时，采样应尽可能全面，以理解每种病理状况的相互作用因素。图中仅展示了部分可用的不同分析方法，这些方法可能会带来益处。

例如，用于改进治疗选择的算法；用于诊断、预后和随访目的的生物标志物；用于改善手术结果的术中标志物，以及用于更好药物选择的药物筛选。通过跨学科合作，精准医疗方法可以整体改善患者预后。脑脊液，脑脊液。

以及iMRI。38,52这些药物包括用于成人高级别胶质瘤的荧光素钠和5-氨基酮戊酸（5-ALA）与原卟啉IX（PpIX）。53,54尽管对特异性和敏感性存在担忧，49但有令人鼓舞的证据表明5-ALA在最大化安全切除术中的应用价值。55

总体而言，这些高精度代理能够实现高分辨率成像和引导。借助这些技术，我们已经个性化的手术能力不断提升。同时，研究人员也在努力将这些成像方式与三维建模技术结合，用于手术增强（增强现实[AR]）56-58或术前虚拟现实（VR）模型。关于增强现实的更多信息，请参见第30章。

自适应混合手术

自适应混合手术（AHS）是指计划的次全切除术。除此之外，它是一种针对患者和肿瘤的定制方法，平衡各种模式的风险和好处，

包括显微手术切除和放射治疗。62这种方法常用于切除前庭神经鞘瘤（VSSs），这是一种良性、生长缓慢的肿瘤，位于第八对脑神经的前庭部分的桥小脑角。由于其位置，前庭神经鞘瘤在切除过程中可能会导致听力和/或面神经损伤的风险。对于直径小于3厘米的前庭神经鞘瘤，立体定向放射外科手术是标准治疗方案。对于过大而无法成为理想放射外科靶点的前庭神经鞘瘤，传统上会进行大范围全切。然而，新兴研究表明，AHS在保留面神经功能和听力方面具有优势。63这种方法根据患者和肿瘤目标进行调整，旨在最大化切除效果的同时保留良好的放射外科靶点。64未来，这一框架可能被用于其他难以实现大范围全切而不破坏关键结构的肿瘤。

亚专业影响

虽然肿瘤学在精准医疗领域铺平了道路，其他神经外科专科也在利用这些方法。鉴于每个人都不一样，65神经外科中的一些主要争议可能通过了解个体的独特特征来解决，或者答案可以通过将答案分类到特定特征的“孤岛”中而更加精细。在此，我们简要回顾了每个亚专科的一些主要影响，并鼓励整个领域在精准医疗方面进行更多研究。关于精准医疗工作流程的一般概述，请参见图5.1。

脑血管神经外科

以中风为例，人群的异质性可能导致相似病理状况下的结果大相径庭。在中风治疗中，现行指南排除了急性发作超过4.5小时的患者接受静脉溶栓治疗的可能性，尽管有一项病例研究发现症状在发病后80天内仍可缓解。随后的研究支持放宽这些严格的截止时间，以承认这些谱系的存在。例如，CT灌注已被用于选择可能在该窗口关闭后从再灌注中获益的患者。71,72这导致了2018年美国心脏协会（AHA）指南的更新，建议根据影像学结果，在发病后24小时内进行再灌注。73在遗传学方面，已有35个位点与中风风险相关联，某些变异与特定亚型有关，74但据我们所知，没有研究评估治疗反应的差异。通过了解这些差异背后的机制，我们或许能够更好地预测谁应该接受静脉溶栓、机械干预或不进行治疗。

同样，尽管颅内动脉瘤的遗传学已在全基因组关联研究、病例对照研究以及全外显子组测序中得到了充分研究，但关于不同人群之间的差异知之甚少（见第424章）。已知与动脉瘤发病率升高相关的遗传综合征包括常染色体显性多囊肾病、IV型埃勒斯-丹洛斯综合征和弹性假黄瘤。76基于常染色体显性多囊肾病的诊断，建议进行筛查。76随着对颗粒化特征的了解加深，可以提出关于额外监测和干预或不进行干预的建议。

另一种用于监测动脉瘤的精确方法是铁氧体的吸收。MRI成像显示，动脉瘤壁中铁氧体的吸收与动脉瘤不稳定有关，并被提议作为早期干预的标志。77,78铁氧体是一种氧化铁纳米颗粒。

这被网状内皮细胞巨噬细胞清除；因此，动脉瘤壁中的铁氧体可能表明巨噬细胞浸润。79这突出说明了如何利用生物学来开发新的工具用于精准治疗。

考虑到脑血管畸形，长期以来人们一直在探讨为什么一些病变会破裂出血，而另一些则保持无症状。通过研究遗传模型，如CCM突变和多态性，已经取得了一些进展。了解这些改变及其对CCM三聚体结构、相互作用和信号传导的影响，已经显著推进了我们对发病机制的理解。尽管尚未转化为临床应用，但了解特定遗传病变的影响最终可能有助于决定对于未破裂病例的患者，观察还是干预更为合适。欲了解更多信息，请参见第460章。

精准医学也可用于改善脑血管手术的外科技术。例如，吲哚菁绿（ICG）荧光已被用于改善动静脉畸形、颅外-颅内搭桥和动脉瘤手术中的可视化。49

创伤

创伤性脑损伤（TBI）和脊髓损伤（SCI）可能影响任何人，导致患者群体极其多样化。这一点同样适用于它们在严重程度和表现上的差异，尤其是在TBI方面。为了更深入地了解其机制，已研究了多个基因多态性，这些多态性可能与结果相关。这些研究主要来自全基因组关联研究，识别出与TBI或SCI后风险和结局相关的常见多态性。已识别的多态性涉及许多基因，尽管一项系统综述发现只有APOE启动子-219G/T多态性和BDNF Met/Met基因型与风险一致相关。尽管存在这些关联，但很少有机制被确立。关于TBI的遗传学更多内容，请参见第377章。

此外，由于诊断困难和缺乏预后信息，生物标志物在创伤性脑损伤和脊髓损伤中引起了广泛关注。识别可靠的生物标志物可能有助于改善治疗选择、术前规划以及预后的理解。已提出的标志物与神经元、轴突和星形胶质细胞损伤及炎症有关。除了基因组方法外，miRNA谱型分析还发现了与多种调控miRNA的重要关联，这些miRNA也被提议作为治疗手段，蛋白质组学谱型分析则直接从蛋白质水平数据中鉴定了生物标志物。关于创伤性脑损伤的生物标志物的更多信息，请参见第379章。

脊柱

退行性椎间盘疾病非常普遍。基于双胞胎研究，包括一项大型芬兰双胞胎研究、92一项澳大利亚磁共振成像双胞胎研究、93以及几份病例报告，94这种疾病似乎也有很强的遗传成分。一项基于人群的研究发现，患者之间的遗传距离表明，一级亲属患颈椎病风险超过五倍。95在寻找相关变异时，退行性椎间盘疾病与多种胶原蛋白相关基因和其他等位基因在不同种族人群中存在关联，尽管这种关联在荟萃分析中往往未能得到证实。96-98这可能表明这些人群内部存在连锁关系，但需要进一步研究。此外，在后纵韧带（OPLL）骨化方面也发现了强烈的遗传关联。一项全基因组关联研究确定并确认了六个与OPLL相关的位点。

日本人群，99和最近的全基因组测序研究已经确定了中国OPLL患者中的常见突变100、101- 尽管再次强调，需要在不同人群中进行进一步的研究。

作为概念验证，Ward及其同事进行了一项全基因组关联研究，确定了53个与白人女性脊柱侧凸相关的单核苷酸多态性（SNPs），并计算了脊柱侧凸进展的风险，该研究被命名为“ScoliScore。”102,103尽管这在更多样化的群体中未能得到复制，但包括更多样化群体的更大规模的研究可以遵循类似的工作流程，在这种和其他疾病中定义一个更适用的算法。

功能性神经外科

功能性神经外科与个性化神经外科一同发展，这归因于需要精确了解病变或刺激的具体位置，毫米级的差异往往至关重要。除了针对特定的灰质核团外，还越来越多地发展到靶向白质束和功能网络，这些在个体间通常更为多变。这需要使用额外的成像方法，如扩散加权成像（DWI）和静息态功能磁共振成像（rsfMRI）（见第107章和第108章）。随着这些及其他成像技术的进步，连接组靶向技术正逐渐成为可能。在此框架下，将个体患者的大脑标准化为平均大脑，可以实现特定电极的定位和激活组织体积的估计，从而能够精确地靶向可能产生疗效或某些临床益处的位置，避免不良事件。105,108大规模项目如人类连接组计划将提高准确性，并可能进一步为个体患者定制这一过程。107

功能性神经外科也着眼于基于生物学的神经系统疾病治疗方法。腺相关病毒（AAV）-glutamic酸脱羧酶（GAD）基因疗法现已成功用于帕金森病的双盲随机二期试验。这促使了类似方法的发展，将芳香酸脱羧酶（AADC）递送到纹状体，109将三种多巴胺生物合成基因递送到纹状体，110以及递送生长因子基因以防止神经退行性变。112现在还有寻找生物标志物以预测疗效的工作，111这也有助于确定每位患者的最佳治疗方案。此外，针对特定形式的帕金森病正在进行开发，包括对GBA突变型使用野生型葡萄糖脑苷脂酶（GBA）治疗和对同步蛋白使用 α -突触核蛋白沉默。111,113这些方法也可能对其他神经系统疾病产生广泛影响。

癫痫

癫痫是精准医学的一个有前景的目标，因其病因和表现形式多样，包括病灶性、非病灶性和遗传性（见第80章）。遗传原因从离子通道编码基因突变到突触囊泡循环、代谢和神经递质受体的突变不等。114因此，基因检测更为常见且有用，115尽管它并非普遍适用，因为大多数病因在基因水平上仍不明确。114为了应对这一问题，许多大规模队列研究正在进行中。一个例子是表观遗传学研究，该研究正在前瞻性地评估欧洲和美国的一种癫痫遗传模型（结节性硬化症）中的癫痫发生生物标志物。在研究中，一个分支评估了针对遗传病变的早期靶向治疗，为这一独特人群提供了有价值的见解。

尽管有许多针对癫痫的医疗治疗方法，但这些方法往往无效或失去效力。癫痫手术旨在切除或切断引起癫痫发作的致病区（EZ）。由于这可能因患者而异，因此开发了多种方法来确定每位患者的精确位置。这些方法包括高分辨率磁共振成像和头皮视频脑电图（EEG）监测，以及功能磁共振成像（fMRI）、EEG-fMRI组合、氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描（FDG-PET）、发作期单光子发射计算机断层扫描（SPECT）、脑磁图（MEG）和磁共振波谱分析（MRS），同时进行心理评估（见第84-87章）。同时，手术时避免损伤大脑的功能区域非常重要，而这些区域因人而异。如果病灶过于靠近功能区，则不建议进行手术。这可以通过瓦达测试来确定，该测试包括注射麻醉剂作为可逆消融方法，并评估各种语言、记忆和运动测试，尽管它可能逐渐被功能性磁共振成像所取代。118术前和术中还可以使用皮层刺激图谱进行电皮层描记术。如果需要进一步定位，可以进行颅内脑电图检查（见第88章和第89章）。这些策略还提供了宝贵的信息，可以在手术室外使用——例如，已提出一种患者特异性算法来预测癫痫发作。119在个性化治疗癫痫方面已经取得了显著进展，未来的发展及其跨学科应用将非常有趣。

儿科

当北美儿科和成人癫痫专家被调查他们是否会为一个疑似患有癫痫的18岁患者订购基因检测时，有趣的是，儿科神经学家更有可能订购基因检测。尽管这一发现非常有限，但它暗示了精准医疗对儿科的某些特殊重要性。由于遗传疾病通常在儿童期显现，基因检测长期以来一直是儿科实践的一部分。此外，这些疾病往往较为罕见，包括儿科脑肿瘤谱系中的个别肿瘤类型（见第231章），因此精准医疗几乎是一种必然的方法。然而，在神经外科领域，针对其他儿科病理状况的研究仍然有限。

例如，颅缝早闭症传统上被分为综合征性和非综合征性颅缝早闭症，尽管非综合征性病例也可能存在遗传机制（见第218章）。一类颅缝早闭症的特点是FGFR2激活，包括克鲁宗、阿佩特、普菲弗、安特利-比克勒、比尔-史蒂文森皮肤旋涡、杰克逊-韦斯、弯曲骨发育不良和赛特雷-肖岑样综合征。虽然对机制的理解正在增加，但仍需更多研究来了解其表现为何如此多样，以及这些改变是否可以成为药物靶点。这种理解也有助于计划手术的时间和策略。

儿科神经外科实践中另一个重要问题是何时对Chiari I型畸形进行手术。尽管高度怀疑其遗传原因，但Chiari畸形的病因尚不完全清楚。已有几例通过全外显子组测序和比较基因组杂交（用于拷贝数变异）研究了该病，但患者数量往往有限。此外，还有许多关于Chiari I型畸形与各种综合征关联的病例报告，包括结节性硬化症、神经纤维瘤病1型、PTEN错构瘤综合征、埃勒斯-当洛斯综合征。

浮动港综合征，以及其他。一项针对415名Chiari I型畸形患者中58个候选基因的SNP病例对照关联研究显示，在ALDH1A2和CDX1中存在风险单倍型，尽管需要进一步的研究来在独立队列中验证这一点。更大规模、更全面的研究采用精准医疗方法可能会有助于验证和整合这些数据。

展望：临床整合到神经外科实践中

精准医疗与神经外科的交叉已经发生，并且在各自领域内不断加强。一个临床整合精准医疗的例子是在脑肿瘤治疗中的应用。世界卫生组织《2016年中枢神经系统肿瘤分类》中，对中枢神经系统肿瘤进行了新的分子亚型分类，这突显了其多样化的分子病因。我们进一步关注儿童脑肿瘤，这些肿瘤极为罕见，且可能比成人脑肿瘤更加多样。

在不同类型的癌症中，近年来进行了大量试验，旨在将精准医疗方法整合到临床实践中。这些试验始于2011年密歇根肿瘤测序中心（MI-ONCOSEQ）项目，针对成人癌症，随后在2012年启动了类似的儿科癌症试验，即PEDI-ONCOSEQ。在儿科试验中，102名同意接受偶然发现的患者中有91名，共识别出42项可能采取行动的发现。这导致了14名患者通过治疗改变采取行动，9名患者接受遗传咨询，1名患者同时接受两种治疗。未采取行动的原因包括缓解、主治医生的判断、药物获取有限、家庭偏好和时机问题。15

在儿童中枢神经系统肿瘤中，临床相关发现出现在31例肿瘤中的81%（以高级别胶质瘤为主），136在203例脑肿瘤中的56%，137在前瞻性研究的68例中枢神经系统肿瘤中的80%，138以及4项临床整合研究中的50例高风险脑肿瘤中的63%。这些研究使用了靶向外显子测序和RNA测序来分析这些肿瘤。临床整合的局限性包括缺乏FDA批准用于儿童脑肿瘤的靶向疗法，以及大多数已识别变异的临床意义尚不清楚。136-139这些问题需要进一步的研究和生物学验证才能成为可行的治疗手段。尽管存在这些限制，精准医疗在儿童脑肿瘤中的可行性及潜在用途已经促使最近达成共识，建议继续深入研究。140

我们在威尔康奈尔脑与脊髓研究所和英格兰精准医学研究所开展了一个合作项目，将精准医疗融入我们儿科中枢神经系统肿瘤患者的常规治疗中。患者的肿瘤和血液样本会接受全外显子组测序，部分情况下还会进行RNA测序和/或甲基化阵列分析。我们不仅扩展了以往研究的方法，还引入了靶向药物筛选试验和患者来源的异种移植模型，用于选定病例。这些体内方法有助于验证我们的生物学假设（未发表数据）。具有重要临床意义的改变在多学科肿瘤会议上与临床、影像学和组织学结果一同展示，证明了协作方法的重要性。未来，我们期待开发的技术将进一步改善精准治疗。

结论

虽然有人可能会说，每个神经外科病例本身都是个性化的，但精准医疗拥有丰富的资源。大多数精准医疗的研究集中在癌症领域，但也可应用于其他神经外科疾病。使用新的精准医疗技术，如多组学分析，可能会显著增加我们对慢性神经系统疾病和病症的理解。通过这种理解，我们将能够改进医疗和手术决策，发现新药和靶点，并提高手术技术。精准医疗刚刚开始神经外科扎根，但它有潜力改善整个神经外科领域的治疗效果。