

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.07.009

荧光素钠引导下间变性胶质瘤切除程度的初步研究*

范存刚, 蒋亦林, 刘如恩, 许 可, 武广永, 周景儒, 刘 波
(北京大学人民医院神经外科, 北京 100044)

[摘要] **目的** 探讨荧光素钠引导下间变性胶质瘤手术切除程度的影响。**方法** 对 13 例荧光素钠引导下进行显微外科手术切除的间变性胶质瘤患者的临床资料进行回顾性分析。患者在全身麻醉诱导后经静脉注射 1~2 mg/kg 荧光素钠, 在 Yellow 560 专用滤波器的荧光模式下观察并切除肿瘤。通过术前与术后磁共振成像(MRI)对比评估患者肿瘤切除程度。**结果** 除一过性皮肤和尿液黄染外, 静脉注射荧光素钠后患者未发生过敏反应及其他不良反应。在专用荧光滤波器下观察, 肿瘤组织均呈明亮的黄色荧光, 而正常脑组织不发光, 荧光素钠引导有助于术中判定肿瘤边界。手术前后 MRI 对比显示, 11 例获得肿瘤全切, 手术全切率为 84.6%。**结论** 小剂量荧光素钠荧光有助于术中清晰辨认间变性胶质瘤的边界, 可作为提高胶质瘤全切率的术中辅助措施。

[关键词] 神经胶质瘤; 荧光素钠; 荧光引导手术; 全切除
[中图法分类号] R739.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)07-1114-04

Preliminary study on the degree of fluorescein sodium guided resection of anaplastic glioma*

FAN Cungang, JIANG Yilin, LIU Ruen, XU Ke, WU Guangyong, ZHOU Jingru, LIU Bo
(Department of Neurosurgery, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of fluorescein sodium guided surgery on resection extent of anaplastic glioma. **Methods** The clinical data of 13 cases of patients with anaplastic glioma who underwent fluorescein sodium guided resection of tumors were retrospectively analyzed. After general anesthesia induction, all patients were intravenously injected fluorescein sodium at a dose of 1—2 mg/kg. The tumor was identified and resected under the Yellow 560 special filter after opening the dura. The preoperative and postoperative MRI were compared, and the extent of tumor resection was evaluated. **Results** Except for transient yellow discoloration of skin and urine, no anaphylactic reaction or other obvious adverse effect was observed after intravenous administration of low dose fluorescein sodium. Under the dedicated fluorescence filter, the tumor tissue markedly demonstrated yellow fluorescence, while no fluorescence was observed in normal brain tissue, thereby clearly demarcated the tumor margin intraoperatively. By comparing the preoperative and postoperative MRI, 11 cases (84.6%) of patients achieved total tumor resection. **Conclusion** Low dose fluorescein sodium may facilitate clear identification of border of the anaplastic glioma, and become an practical adjuvant procedure to improve the total resection rate of glioma.

[Key words] glioma; fluorescein sodium; fluorescence-guided surgery; gross total resection

脑胶质瘤是最常见的成人原发性恶性脑肿瘤, 呈浸润性生长、与正常脑组织边界不清, 难以实现手术全切^[1]。研究显示, 胶质瘤切除程度与患者的生存期和肿瘤复发具有明显相关性^[2], 在保证安全的前提下最大限度地切除肿瘤已成为脑胶质瘤治疗的主要策略^[3]。为此, 已有大量研究将术中磁共振成像(MRI)、术中超声、神经导航和肿瘤荧光显像等手段用以提高胶质瘤切除程度^[4-6], 但目前仅有术中 MRI 显示出提高胶质瘤全切率的确切证据^[7]。然而, 术中 MRI 设备具有昂贵、普及困难、延长手术时间、难以实

现实时动态指导和对配套设施要求较高等不足, 技术推广和普及面临一定困难。近年来研究表明, 荧光素钠能渗透至血脑屏障破坏部位, 有望提高对胶质母细胞瘤的切除率^[8-9], 但其对间变性胶质瘤切除效果的影响尚不清楚。此外, 目前多数报道使用 10~20 mg/kg 的大剂量荧光素钠引导胶质瘤切除手术, 该剂量荧光素钠有发生严重低血压等过敏反应的风险^[8]。在本研究中, 通过静脉注射 1~2 mg/kg 荧光素钠在 YELLOW 560 专用滤波器下进行手术, 探讨小剂量荧光素钠引导间变性胶质瘤手术切除的安全性及其对

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81001009); 北京大学人民医院研究与发展基金(RDC 2015-05、RDE 2018-07)。 作者简介: 范存刚(1978—), 副主任医师, 博士, 主要从事中枢神经系统疾病的诊断与治疗、干细胞移植治疗神经系统疾病的研究。

表 1 患者基本信息及肿瘤部位、大小和病理类型

患者	性别	年龄(岁)	肿瘤部位	肿瘤大小(cm ³)	病理类型	简要病史
1	男	70	右顶	3.0×2.4×2.0	间变性少突-星形细胞瘤	记忆力减退半年,走路不稳 3 个月
3	男	31	左额颞	5.7×3.6×5.3	间变性少突胶质细胞瘤	头晕、头痛 1 年,加重伴呕吐 1 d
4	女	62	右岛叶	3.1×3.7×3.8	间变性星形细胞瘤	头晕个 1 个月,左侧口角流涎 3 周
2	男	67	右顶	4.9×4.1×3.0	间变性少突-星形细胞瘤	左侧拇指、示指麻木 2 个月余
5	男	49	左额顶	4.2×3.7×2.5	间变性少突-星形细胞瘤	右侧肢体无力 1 年余,加重 2 周
6	女	33	左颞	2.5×1.6×2.0	间变性星形细胞瘤	头晕 10 个月
7	男	28	左额	4.6×5.4×5.2	间变性星形细胞瘤	间断头痛 6 个月,加重 3 周
8	女	60	右颞	2.5×2.5×2.5	间变性少突胶质细胞瘤	左侧肢体麻木 1 周
9	女	56	右顶枕	4.5×3.7×4.3	间变性星形细胞瘤	头痛伴恶心呕吐 2 周,加重 1 d
10	女	43	右额	3.8×3.2×3.0	间变性星形细胞瘤	头痛、头晕 3 周,加重 6 d
11	男	58	右额叶	3.3×3.3×3.4	间变性星形细胞瘤	头痛半个月
12	男	50	左额顶	8.3×6.2×6.3	间变性少突-星形细胞瘤	头痛、头晕 2.5 个月
13	男	32	左额	2.0×2.0×1.5	间变性少突胶质细胞瘤	头痛伴恶心、呕吐 2 周

肿瘤切除程度的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对连续 13 例在荧光素钠引导下进行肿瘤切除的患者资料进行回顾性分析,其中男 8 例、女 5 例,年龄 28~70 岁。病史为 1 周至 10 个月。患者术前平扫+增强 MRI 检查均提示为间变性胶质瘤并得到术后病理证实,见表 1。

1.2 方法

1.2.1 患者筛选 本研究经本院伦理委员会批准。所有患者在术前均签署知情同意书。纳入标准:18~70 岁;无心、肺、肝、肾功能异常;全身其他部位无恶性肿瘤;无荧光素钠过敏史或高度过敏体质者。术前 1.5 T 或 3.0 T MRI 平扫与增强扫描提示为间变性胶质瘤,且经术后病理检查证实。

1.2.2 术前和术后影像学检查 所有患者均在术前和术后以 1.5 T 或 3.0 T MRI 进行影像学评估,成像序列至少包括 T1 像和 T2 像平扫及钆增强的冠状位、矢状位和轴位的 T1 像。术前 MRI 评估于术前 1 周内进行,术后 MRI 复查于术后 3 d 内完成。

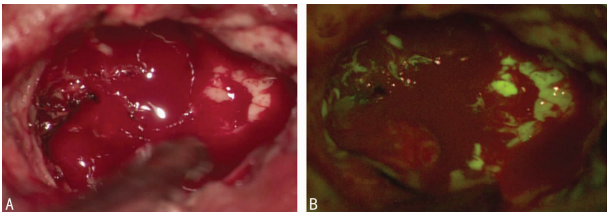
1.2.3 手术操作和荧光素钠引导手术效果观察 全身麻醉诱导后,经静脉注射 1~2 mg/kg(前 2 例剂量为 2 mg/kg,后 11 例剂量为 1 mg/kg)的荧光素钠(美国 Alcon Laboratoriesgo 公司),严密观察患者有无皮疹、血压和心率下降等过敏反应和其他不良反应。术中打开硬膜后,在 Pentero 900 手术显微镜(德国 Carl Zeiss 公司)的专用滤波器 Yellow 560(可激发 460~500 nm 波长范围并观察 540~690 nm 波长范围)观察和切除肿瘤,直至有明显黄荧光着色的组织完全切除。

1.2.4 肿瘤残留评估 通过术前与术后 MRI 增强扫描对比评估肿瘤残留,术后肿瘤全切定义为术后增强 MRI 显示残留的强化病灶体积小于 0.175 cm³[10]。

2 结 果

2.1 荧光素钠显像的安全性 静脉注射荧光素钠后,可观察到患者出现一过性的皮肤和尿液黄染,这些变化均在 24 h 内消失。所有患者均未出现皮疹、血压和心率下降等过敏反应或其他不良反应。

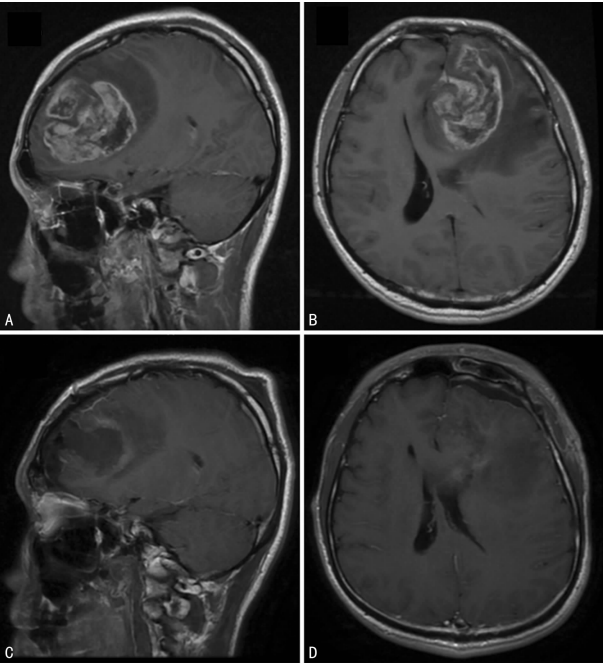
2.2 荧光素钠对肿瘤显像的效果 麻醉诱导后经静脉注射 2 mg/kg 或 1 mg/kg 的小剂量荧光素钠,在打开硬膜后普通白光显微镜下难以清晰辨认肿瘤荧光,切换至 Yellow 560 专用滤波器下可见肿瘤区域发出明亮而清晰的黄绿色荧光,但周围正常脑组织却无荧光染色,二者之间有良好的边界。在黄荧光模式下,能清晰地辨认荧光区的病理组织和非荧光区的正常解剖结构,在肿瘤组织内、肿瘤周边和正常脑实质内血管和出血呈自然颜色(图 1),术者能在荧光模式下完成肿瘤切除、血管解剖和术区止血等大部分操作,无需在荧光和白光模式下反复切换。



A:普通白光显微镜下;B:Yellow 560 专用滤波器下

图 1 间变性胶质瘤的术中所见

2.3 荧光素钠引导对肿瘤切除程度的影响 经术前与术后 MRI 比较显示,荧光素钠引导下手术治疗的 13 例患者中有 11 例(84.6%)患者获得肿瘤全切。如示例患者,术前 MRI T1 增强像显示左额病灶呈明显不均匀强化(图 2A、B),术后 MRI T1 增强像显示病灶全切,水肿及占位效应减轻(图 2C、D)。2 例(15.4%)未能全切。



A,B:术前 MRI T1 增强像;C,D:术后 MRI T1 增强像
图 2 间变性胶质瘤的术前和术后 MRI

3 讨 论

间变性胶质瘤约占原发性脑肿瘤的 6%~15%，主要包括间变性星形细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤和间变性少突-星形细胞瘤 3 种病理类型^[11-12]。NUNO 等^[13]对 1990—2008 年美国国家癌症研究院登记的 2 366 例间变性胶质瘤患者的生存期与预后指标的分析显示，与活检术相比，手术切除肿瘤能明显降低间变性星形胶质细胞瘤患者的死亡风险，手术全切肿瘤能使间变性少突胶质细胞瘤患者中位生存期延长 21 个月，表明肿瘤切除程度与间变性胶质瘤患者的预后密切相关。为此，在保证安全的前提下全切肿瘤是间变性胶质瘤的主要治疗策略^[14]。然而，由于术中难以辨认脑胶质瘤的确切边界，间变性胶质瘤患者的手术全切率并不理想。有研究显示，在 1 766 例间变性星形细胞瘤中仅有 326 例(18.5%)获得全切，570 例间变性少突胶质细胞瘤中有 206 例(36.1%)获得全切^[13]。本项研究仅纳入了 13 例间变性胶质瘤患者，在荧光素钠引导下进行手术的肿瘤全切率(84.6%)明显高于上述各组病例系列，与此前报道的荧光素钠引导胶质母细胞瘤切除的手术效果相似^[8]，表明荧光素钠有望提高间变性胶质瘤的全切率，有必要扩大样本量进一步探讨荧光素钠对提高间变性胶质瘤切除程度的影响。

基于荧光素钠能通过与之钆造影剂类似的机制渗透至血脑屏障破坏的病变部位，加之荧光素钠引导能提高胶质母细胞瘤的手术切除程度已经得到证实，在本研究中专门对同样存在明显血脑屏障破坏、在钆增强 MRI 上呈现明显强化的间变性胶质瘤在荧光素钠引导下手术的效果进行了研究。同时，为了尽可能降

低荧光素钠剂量相关严重过敏反应的风险^[8]，本研究还借助 YELLOW 560 专用滤波器将荧光素钠的使用剂量从以往报道的 10~20 mg/kg 降至 1~2 mg/kg，以降低其不良反应的发生风险。具体而言，在前 2 例患者中证实 2 mg/kg 荧光素钠能清晰引导肿瘤切除后，在随后的 11 例患者中进步一部将荧光素钠剂量降至 1 mg/kg，结果表明两种剂量方案虽然在普通白光显微镜下均难以清晰辨认荧光，但在专用滤波器下均可见肿瘤区域发出明亮而清晰的黄绿色荧光，清晰辨认肿瘤边界。

本研究的初步结果显示：(1)静脉注射荧光素钠后，患者除有一过性的皮肤和尿液黄染且均在 24 h 内消失外，未出现皮疹、血压和心率下降等过敏反应或其他不良反应，表明本研究所采用的小剂量(1~2 mg/kg)荧光素钠具有良好的安全性。(2)以往研究中使用 10~20 mg/kg 的大剂量荧光素钠在普通白光显微镜下即可见肿瘤着色^[15]，但有发生严重低血压等过敏反应的风险^[16]。本研究所采用的 1~2 mg/kg 小剂量荧光素钠虽然在普通白光显微镜难以清晰辨认肿瘤荧光，但切换至 Yellow 560 专用滤波器下可见肿瘤区域发出明亮而清晰的黄绿色荧光，与无荧光染色的正常脑组织之间有鲜明的边界，有助于在实时荧光引导下实现肿瘤全切，提示通过使用 Yellow 560 专用滤波器能在保证荧光引导成像质量的基础上降低荧光素钠的剂量。(3)本研究采用在麻醉诱导后静脉注射荧光素钠的方案，在切除肿瘤时荧光素钠已基本从血管中廓清，从而有效避免了打开硬膜后注射荧光素钠导致肿瘤切除过程中荧光素钠自血管渗漏所致的荧光“污染”。(4)在黄荧光模式下，术野中的血管和出血呈自然颜色，术者能在荧光模式下完成肿瘤切除、血管解剖和术区止血等大部分操作，无需进行荧光和非荧光模式的反复切换，有助于缩短手术时间。(5)通过手术前后 MRI 对比表明，与以往普通白光显微镜下手术治疗的间变性胶质瘤相比，在荧光素钠引导下进行手术有助于提高肿瘤全切率。

综上所述，本研究表明，通过静脉注射 1~2 mg/kg 的小剂量荧光素钠引导胶质瘤切除手术具有良好的安全性。在 Yellow 560 专用滤波器的荧光模式下肿瘤组织发明亮的黄色荧光而正常脑组织不发光，能清晰辨认间变性胶质瘤的边界。与传统普通白光显微镜下手术相比，荧光素钠引导手术可能有助于提高间变性胶质瘤的手术全切率，但仍有必要进行大样本量的前瞻性随机对照研究予以证实。

参考文献

[1] OSTROM Q T, GITTLEMAN H, XU J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009—2013[J]. Neuro Oncol, 2016, 18(Suppl 5): S1-75.

[2] D'AMICO R S, ENGLANDER Z K, CANOLL P, et al. Extent of resection in Glioma — a review of the cutting edge[J]. *World Neurosurg*, 2017, 103: 538-549.

[3] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015) [J]. *中华医学杂志*, 2016, 102(7): 485-509.

[4] KUBBEN P L, TER MEULEN K J, SCHIJNS O E, et al. Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme; a systematic review[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(11): 1062-1070.

[5] 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]. *Neurosurg Rev*, 2015, 38(2): 319-330, 330.

[6] SERRA C, STAUFFER A, ACTOR B, et al. Intraoperative high frequency ultrasound in intracerebral high-grade tumors[J]. *Ultraschall Med*, 2012, 33(7): E306-312.

[7] SENFT C, BINK A, FRANZ K, et al. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(11): 997-1003.

[8] ACERBI F, BROGGI M, EOLI M, et al. Fluorescein-guided surgery for grade IV gliomas with a dedicated filter on the surgical microscope: preliminary results in 12 cases[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2013, 155(7): 1277-1286.

[9] NEIRA J A, UNG T H, SIMS J S, et al. Aggressive resection at the infiltrative margins of glioblastoma facilitated by intraoperative fluorescein guidance[J]. *J Neurosurg*, 2017, 127(1): 111-122.

[10] STUMMER W, PICHLMEIER U, MEINEL T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(5): 392-401.

[11] LE RHUN E, TAILLIBERT S, CHAMBERLAIN M C. Anaplastic glioma: current treatment and management [J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(6): 601-620.

[12] SIMONETTI G, GAVIANI P, INNOCENTI A, et al. Update on treatment strategies for anaplastic glioma: a review of literature[J]. *Neurol Sci*, 2014, 35(7): 977-981.

[13] NUÑO M, BIRCH K, MUKHERJEE D, et al. Survival and prognostic factors of anaplastic gliomas[J]. *Neurosurgery*, 2013, 73(3): 458-465.

[14] WICK W, WIESTLER B, PLATTEN M. Treatment of anaplastic glioma[J]. *Cancer Treat Res*, 2015, 163: 89-101.

[15] DILEK O, IHSAN A, TULAY H. Anaphylactic reaction after fluorescein Sodium administration during intracranial surgery[J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(3): 430-431.

[16] ROBERTS D W, OLSON J. Fluorescein guidance in glioblastoma resection[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): e36.

(收稿日期: 2018-09-28 修回日期: 2018-12-26)

(上接第 1113 页)

endometriosis[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 434: 210-218.

[13] LU Z, ZHANG W, JIANG S, et al. Effect of oxygen tensions on the proliferation and angiogenesis of endometriosis heterograft in severe combined immunodeficiency mice [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(2): 568-576.

[14] ERTEN O U, ENSARI T A, DILBAZ B, et al. Vitamin C is effective for the prevention and regression of endometriotic implants in an experimentally induced rat model of endometriosis[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2016, 55(2): 251-257.

[15] 刘斌, 王宁宁. 子宫内异位症动物模型活体无创观察研究[J]. *国际妇产科学杂志*, 2009, 36(6): 472-475.

[16] SIMITSIDELLIS I, GIBSON D A, SAUNDERS P. Animal models of endometriosis: Replicating the aetiology and symptoms of the human disorder[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2018, 32(3): 257-269.

[17] FERRERO H, BUIGUES A, MARTINEZ J, et al. A novel homologous model for noninvasive monitoring of endometriosis progression[J]. *Biol Reprod*, 2017, 96(2): 302-312.

[18] WANG N, HONG S, TAN J, et al. A red fluorescent nude mouse model of human endometriosis: advantages of a non-invasive imaging method[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 176: 25-30.

[19] BADR C E. Bioluminescence imaging: basics and practical limitations[J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1098: 1-18.

[20] ZHAO T, LIU X, ZHEN X, et al. Levo-tetrahydropalmitate retards the growth of ectopic endometrial implants and alleviates generalized hyperalgesia in experimentally induced endometriosis in rats[J]. *Reprod Sci*, 2011, 18(1): 28-45.

[21] SOHNGEN L, SCHMIDT M, WIMBERGER P, et al. Additional B-cell deficiency does not affect growth and angiogenesis of ectopic human endometrium in T-cell-deficient endometriosis mouse models during long-term culture [J]. *J Reprod Immunol*, 2014, 106: 50-57.

[22] GROOTHUIS P G. Angiogenesis and vascular remodeling in female reproductive organs [J]. *Angiogenesis*, 2005, 8(2): 87-88.

(收稿日期: 2018-09-18 修回日期: 2018-11-03)