

. 论 著 .

# 荧光素钠引导下高级别胶质瘤的手术治疗

毛承亮 唐 凯 郑聪颖 周 东 詹升全 林晓风 周德祥

**【摘要】目的** 探讨荧光素钠显影在高级别胶质瘤手术中的应用价值。**方法** 回顾性分析 2013 年 12 月至 2014 年 12 月收治的 55 例高级别胶质瘤的临床资料,均在荧光素钠显影引导下手术治疗,术中在荧光模式显微镜下,根据荧光显影的范围进行肿瘤边界判定并切除。术后 3 d 内行 MRI 增强扫描,根据瘤腔 T<sub>1</sub>序列强化范围估算切除程度。**结果** 肿瘤全切除 45 例(81.8%),次全切除 6 例,大部分切除 4 例。55 例术后随访 1~1.5 年,失访 4 例,42 例以死亡为结局,9 例直至随访截止仍存活;6 个月无进展存活率为 63.6%,中位生存期为 16.3 个月。荧光素显影判断肿瘤边界的敏感性 & 特异性分别为 89.2% 和 90.7%。**结论** 荧光素钠显影可以帮助高级别胶质瘤术中判定肿瘤边界,提高手术疗效。

**【关键词】** 高级别胶质瘤;显微手术;荧光素钠显影;疗效

**【文章编号】** 1009-153X(2017)02-0068-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 651.1\*1

## Sodium fluorescein-guided surgery for high-grade gliomas

MAO Cheng-liang, TANG Kai, ZHENG Cong-ying, ZHOU Dong, ZHAN Sheng-quan, LIN Xiao-feng, ZHOU De-xiang.  
Department of Neurosurgery, The People's Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510080, China

**【Abstract】Objective** To explore the value of sodium fluorescein dyeing to surgery for high-grade gliomas. **Methods** The clinical data of 55 patients with high-grade gliomas treated in our hospital from December, 2013 to December, 2014 were analyzed retrospectively. The curative effect of sodium fluorescein-guided operation on the high-grade gliomas was assessed. The tumorous boundaries were determined and the tumors were removed according to the range of sodium fluorescein dyeing under fluorescence pattern microscope. Enhanced MRI scanning was performed within 3 days after the operation, and the degree of resection of the tumors was estimated according to the enhanced range of tumor cavity on T<sub>1</sub> sequence. The 6-month progression-free survival rate and median survival time were assessed. **Results** The total tumor removal rate was 81.8% (45/55). The 6-month progression-free survival rate was 63.6% (35/55) and the median survival time was 16.3 months in these patients. The following up was lost in 4 patients. Forty-two patients died and 9 patients survived at the end of following-up. The operation in which the tumorous boundaries were examined by frozen pathology, showed that the sensitivity and specificity of sodium fluorescein dyeing to the timorous boundaries reached 89.2% and 90.7% respectively. **Conclusions** Sodium fluorescein dyeing can help to judge the tumorous boundaries during the surgery for high-grade gliomas, and improve the curative effect on high-grade gliomas.

**【Key words】** High-grade gliomas; Microsurgical treatment; Sodium fluorescein dyeing; Curative effect

高级别胶质瘤恶性程度高、预后差。手术切除程度影响胶质瘤的预后<sup>[1-3]</sup>,因此,高级别胶质瘤初次手术应尽量全切除肿瘤。2013 年 12 月至 2014 年 12 月在荧光素钠引导下手术治疗高级别胶质瘤 55 例,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 55 例中,男 24 例,女 31 例;年龄 30~65 岁,平均 45.5 岁。术前头颅 CT、MRI、磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)检查考虑高

级别胶质瘤。肿瘤位于额叶 19 例、颞叶 11 例、额颞岛叶 11 例、顶叶 6 例、枕叶 8 例。MRI 检查发现,39 例肿瘤范围未达脑功能区,其中 20 例弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)显示肿瘤将锥体束推移;16 例肿瘤侵犯脑功能区。颅内压增高 35 例,一侧肢体偏瘫 10 例,癫痫 3 例,头晕或无特异性表现 7 例。

**1.2 手术方法** 术前 30 min 接受荧光素钠皮试(0.5 mg/kg),观察 15 min 后,按 5 mg/kg 剂量进行深静脉注射,常规开颅手术。显露肿瘤后,在蔡司 Pentero 900 型显微镜的 560 nm 波段荧光模式下观察。在此模式下,可见肿瘤范围明显黄染,而正常脑组织无黄染。术中根据荧光显影的范围判断肿瘤边界,进行肿瘤切除。整个切除过程可在 YE560 荧光模式下进行,遇到较大出血时,可切换至普通白光模式下止

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.02.002

基金项目:广东省医学科学技术研究基金(A2016626)

作者单位:510080 广州,广东省人民医院神经外科(毛承亮、唐 凯、郑聪颖、周 东、詹升全、林晓风、周德祥)

血,直至YE560荧光模式下见到术野瘤腔与正常脑组织的亮度一致时停止切除。取荧光范围最外层黄染的肿瘤组织、瘤腔无黄染的脑组织进行冰冻切片病理检查,验证荧光染色与组织学的一致性。将冰冻切片病理检查结果与荧光染色的判断进行比对,计算荧光染色的敏感性、特异性。术后3 d内行头颅MRI增强扫描,根据瘤腔T<sub>1</sub>序列强化范围估算切除程度。见图1。

2 结果

- 2.1 肿瘤切除程度 肿瘤全切除45例,次全切除6例,大部分切除4例(肿瘤位于脑功能区)。
- 2.2 病理结果 多形性胶质母细胞瘤33例(3例为复发后再次手术),间变性星形细胞瘤14例,间变性少突胶质细胞瘤5例,间变性室管膜瘤3例。
- 2.3 病理结果与荧光染色结果比较 55份荧光模式下观察到的微弱黄染的“肿瘤外层”中,50份为肿瘤组织,5份为胶质细胞增生。55份荧光模式下不黄染的“周边脑组织”中,49份为水肿的脑组织,6份为肿瘤组织。荧光素钠显影对高级别胶质瘤边界判断的敏感性为89.2%,特异性为90.7%。
- 2.4 术后情况 无术后颅内血肿,无围手术期死亡病例。未发现荧光素钠过敏反应病例。术后6例存在对侧肢体肌力下降,2例出现一过性失语。41例术后行普通放疗,其中24例联合化疗。
- 2.5 随访情况 55例术后随访1~1.5年,其中1例第12个月失访,3例第15个月失访,42例以死亡为结局,9例直至随访截止仍存活。6例局部原位复发,均为多形性胶质母细胞瘤。6个月无进展存活(即术后6个月内复查头部MRI未见肿瘤进展)35例(63.6%);中位生存期为16.3个月。

3 讨论

高级别胶质瘤指WHO分级Ⅲ、Ⅳ级的胶质瘤,

恶性程度高。2012年,Yamaguchi等<sup>[2]</sup>对93例高级别星形细胞瘤和67例高级别少突胶质细胞瘤进行分析,发现肿瘤全切除明显增加病人总生存期和无进展生存期;另外,肿瘤的切除程度对术后辅助治疗也有影响,同期应用放、化疗的高级别胶质瘤,肿瘤全切除较部分切除的生存获益时间明显延长。因此,肿瘤全切除成为高级别胶质瘤的手术目标。然而,高级别胶质瘤往往呈浸润性生长,肿瘤边界往往难以判断,即使是非常有经验的医生,也只能在手术显微镜下通过颜色、质地、性状来进行主观地判断,存在一定误差。McGirt等<sup>[4]</sup>回顾性分析1996~2007年采用传统方法手术的高级别胶质瘤,发现全切除率为39%。

为了在手术中辅助判断胶质瘤的边界,外科医生尝试了很多方法。例如术中MRI和术中B超等影像学技术、神经导航技术,以及神经电生理监测、术中唤醒技术、荧光素显影<sup>[9]</sup>等。荧光素钠自从上世纪临床使用以来,主要在眼底造影方面大量使用,并未发现明显副作用<sup>[6]</sup>。神经外科使用的荧光剂主要有5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)及荧光素钠两种。荧光素钠显影的原理是药物经过破损的血脑屏障,渗入肿瘤组织使其间接显影,而并非直接显示肿瘤细胞,显影效果不如5-ALA。但是,相较于5-ALA,荧光素钠使用简便,价格便宜。有学者采用大剂量(20 mg/kg)荧光素钠显影辅助手术治疗胶质母细胞瘤<sup>[7,8]</sup>,术前注射荧光素钠后,术中在肉眼下进行肿瘤边界辨认,认为荧光素钠显影有助于提高手术全切除率。2013年,Schebesch等<sup>[9]</sup>采用具有560 nm波长荧光模块的蔡司显微镜,采用小剂量(3~4 mg/kg)荧光素钠显影辅助恶性脑肿瘤手术,结果肯定荧光素钠显影在恶性脑肿瘤手术中的意义,并指出肿瘤在镜下的荧光显影程度与其恶性程度相关。Acerbi等<sup>[10]</sup>应用荧光素钠显影辅助手术治疗高级别胶质瘤20例,肿瘤全切除率为80%。相较传统

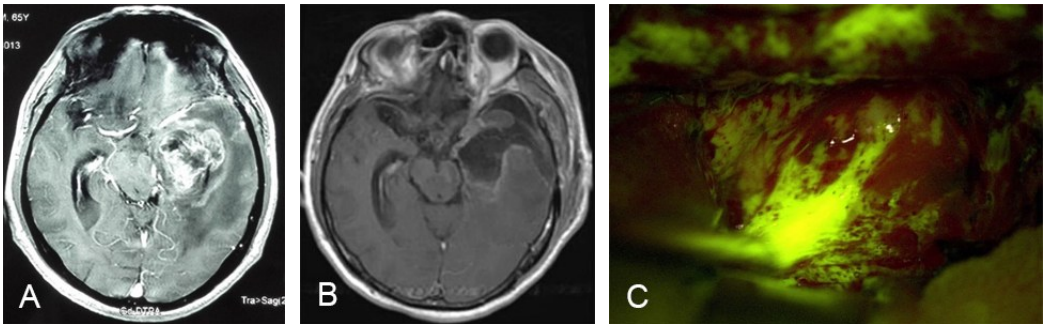


图1 左颞枕叶高级别胶质瘤荧光素钠引导下手术前后MRI及术中荧光素钠显影表现  
A. 术前MRI T<sub>1</sub>像; B. 术后MRI T<sub>1</sub>像; C. 术中荧光素钠显影表现,肿瘤区域被荧光素钠黄染

方法 30%~50% 的全切除率, 荧光素钠显影明显提高肿瘤全切除率。本文全切除率为 81.8%, 与上述研究结果接近。本文病例在手术中仅借助荧光素钠显影判断肿瘤边界, 镜下高亮黄染的组织考虑为肿瘤组织而予以切除, 镜下不黄染的组织即认为是脑组织而予以保留; 未根据我们的经验进行主观判断, 也未为了追求全切除肿瘤而进行扩大切除; 术后 8 例出现肌力下降及运动性失语等, 经康复训练后部分恢复, 考虑为术后脑水肿所致。与传统显微手术相比, 使用荧光素钠显影镜下观察可以显著提高肿瘤辨认的正确率, 从而在不增加术后致残率的情况下提高肿瘤全切除率。

另外, 荧光素钠显影引导下手术还利于改善高级别胶质瘤患者预后, 延长生存期。本文 55 例 6 个月无进展存活率为 63.6%, 中位生存期为 16.3 个月, 与刘明等<sup>[11]</sup>报道基本一致。证实荧光素钠造影引导下手术能直观观察、确定肿瘤边界, 以此提高肿瘤全切效果、降低短期复发率, 有效保护脑组织、延长患者存活期, 改善患者预后。

我们术中可以观察到肿瘤中心的显影亮度较高, 而外层部分的亮度有所降低, 逐步过渡到周围脑组织完全不显影。分析其原因: 第一可能是局部的荧光素钠浓聚有差异, 肿瘤中心恶性程度高; 第二也可能是胶质瘤的组织学异质性, 不同的组织学成分显示不同的亮度。手术过程中, 随着时间的推移, 黄染的范围可能会较手术开始时进一步扩大。这可能是术者的操作进一步破坏肿瘤周围的血脑屏障, 导致药物逐步向周围脑组织外渗, 荧光显示的区域可能会有所扩大。因此, 术中应考虑首先判断镜下黄染区域的边界, 沿肿瘤边界切开后尽量整块切除, 以减少药液逐步渗透带来的干扰。

为了验证荧光素钠显影判断肿瘤边界的准确性, 可采取活检的方式在术中钳取组织标本进行病理检查。Acerbi 等<sup>[10]</sup>报道镜下采用荧光素钠显影判断肿瘤边界, 其敏感性为 91%, 特异性为 100%。本文敏感性为 89.2%, 特异性为 90.7%。高级别胶质瘤外层可能含有部分 WHO II 级的组织学成分, 使得荧光素钠的显影变得模糊、边界不清, 可能是影响术中判断的一个原因。另外, 活检方式为冰冻切片, 结果可能存在一定偏差。在更多点取样的研究中, 采取以石蜡切片和免疫组织化学为基础的活检, 有可能使结果更为准确。

总之, 借助带有肿瘤荧光模块的特殊显微镜, 采用小剂量荧光素钠显影辅助高级别胶质瘤的手术,

可显著提高肿瘤全切除率, 其敏感性及特异性较高, 可作为术中判断肿瘤边界的一种较可靠的方法。

## 【参考文献】

- [1] Law M, Yang S, Babb JS, *et al.* Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging [J]. *Am J Neuroradiol*, 2003, 24(10): 1989-1998.
- [2] Yamaguchi S, Kobayashi H, Terasaki S, *et al.* The impact of extent of resection and histological subtype on the outcome of adult patients with high-grade gliomas [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(4): 270-277.
- [3] Garrett MC, Pouratian N, Liao LM, *et al.* Use of language mapping to aid in resection of gliomas in eloquent brain regions [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2012, 23(3): 497-506.
- [4] McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, *et al.* Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma [J]. *J Neurosurg*, 2009, 110(1): 156-162.
- [5] 张锐, 金华, 吕中华, 等. 胶质瘤手术及辅助技术的进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(4): 937-941.
- [6] Kwan AS, Barry C, McAllister IL, *et al.* Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience [J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2006, 34: 33-38.
- [7] Koc K, Anik I, Cabuk B, *et al.* Fluorescein sodium guided surgery in glioblastoma multiforme: a prospective evaluation [J]. *Br J Neurosurg*, 2008, 22: 99-103.
- [8] Shinoda J, Yano H, Yoshimura S, *et al.* Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium [J]. *J Neurosurg*, 2003, 99: 597-603.
- [9] Schebesch KM, Proescholdt M, Höhne J, *et al.* Sodium fluorescein-guided resection under the YELLOW 560 nm surgical microscope filter in malignant brain tumor surgery—a feasibility study [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2013, 155: 693-699.
- [10] Acerbi F, Broggi M, Eoli M, *et al.* Is fluorescein-guided technique able to help in resection of high-grade gliomas [J]? *Neurosurg Focus*, 2014, 37(2): 547-557.
- [11] 刘明, 刘楠, 刘晓亮, 等. 荧光素钠引导辅助下胶质瘤切除的应用[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(2): 210-213.

(2016-05-26 收稿, 2016-08-31 回)