

荧光显微镜在颅内恶性肿瘤切除术中的应用

孙连杰 董 军 高 峰 李 珂 张振宇 张 诚 麦麦提依明·托合提 杨小鹏

【摘要】目的 探讨小剂量荧光素钠(FLS)和 560 nm 荧光显微镜在切除颅内恶性肿瘤的中应用效果。方法 回顾性分析 2016 年 9 月至 2018 年 2 月手术治疗的 51 例颅内恶性肿瘤的临床资料。均在全麻诱导后静脉注射 FLS(5 mg/kg),在 560 nm 荧光显微镜下判断肿瘤边界指导完成肿瘤切除。结果 51 例中,胶质母细胞瘤 33 例,间变性星形细胞瘤 6 例,转移瘤 4 例,间变性少突胶质细胞瘤 3 例,胶质肉瘤 3 例,髓母细胞瘤 2 例。术中荧光均显影,明显提高肿瘤边界的可视化。肿瘤全切除 32 例,次全切除 13 例,部分切除 6 例。51 例无任何过敏反应或其他不良反应。术后随访 5~16 个月,中位随访时间为 9.5 个月。术后 KPS 评分提高 16 例,下降 15 例,与术前相同 20 例。结论 应用小剂量 FLS 联合 560 nm 荧光显微镜辅助切除颅内恶性肿瘤安全、有效,有助于辨别肿瘤边界,提高肿瘤切除程度。

【关键词】 颅内恶性肿瘤;荧光素钠;荧光显微镜;显微手术

【文章编号】 1009-153X(2019)04-0197-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 739.41; R 651.1\*1

Application of fluorescein sodium combined with fluorescence microscope to resection of intracranial malignant tumors  
SUN Lian-jie<sup>1</sup>, DONG Jun<sup>1</sup>, GAO Feng<sup>1</sup>, LI Ke<sup>1</sup>, ZHANG Zhen-yu<sup>2</sup>, ZHANG Cheng<sup>1</sup>, MAITIYIMING Tohti<sup>1</sup>, YANG Xiao-peng<sup>1</sup>. 1. Department of Neurosurgery, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous region, Urumqi 830000, China; 2. Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

【Abstract】 Objective To explore the technique of low dose fluorescein sodium (FLS) combined with yellow 560 nm fluorescence microscope-assisted neurosurgery for intracranial malignant tumors. Methods Fifty-one patients with intracranial malignant tumors diagnosed before the surgery were treated by low dose FLS combined with yellow 56 nm fluorescence microscope-assisted neurosurgery in the Department of Neurosurgery of Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital from September 2016, to February, 2018. Of 51 patients, 33 had glioblastomas, 6 anaplastic astrocytomas, 4 metastatic tumors, 3 anaplastic oligodendrocytomas, 3 glial sarcomas and 2 medulloblastoma. Results The fluorescence developed and the visualization of tumorous boundary was improved during the operation in all the patients. There were no allergic or other adverse reactions in all the patients. Of 51 patients, 32 received the total resection of the tumors, 13 subtotal and 6 partial. The median Karnofsky performance scale (KPS) score was 80.0 point in these 51 patients after the operation. The KPS score was improved in 16 patients, decreased in 15 and unchanged in 20 after the operation. Conclusion The application of low dose FLS to the neurosurgery is safe and helpful to identification of the tumorous boundary and increase in the extent of tumor resection in the patients with intracranial malignant tumors.

【Key words】 Intracranial malignant tumors; Fluorescein sodium; Fluorescence microscope; Neurosurgery

胶质瘤是颅内最常见的原发性肿瘤,以手术切除肿瘤为主,结合放、化疗等综合治疗。由于高级别胶质瘤的浸润特性,完全切除肿瘤常较困难<sup>[1]</sup>。荧光引导技术有助于高级别胶质瘤的最大范围地安全切除<sup>[2]</sup>。目前,临床常用的荧光造影剂包括荧光素钠(fluorescein sodium, FLS)和δ-氨基-γ-酮戊酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)。Brown 等<sup>[3]</sup>证实使用 5-

ALA 进行荧光引导手术,可提高恶性胶质瘤的切除范围。但是,5-ALA 的使用较复杂,并且易引起副作用。FLS 可透过被破坏的血脑屏障进行聚集,可在 560 nm 波长的荧光光源下显示。本文总结小剂量 FLS 和 560 nm 荧光显微镜在 51 例颅内恶性肿瘤手术中的应用经验。

1 资料与方法

1.1 研究对象 经我院伦理委员会批准后,收集 2016 年 9 月至 2018 年 2 月在新疆维吾尔自治区人民医院神经外科手术治疗的颅内恶性肿瘤,向每例病人告知 FLS 使用相关的好处与风险,所有病人均同意并签署知情同意书。纳入标准:①年龄 18~90 岁;②根据增 MRI 表现怀疑恶性肿瘤;③肿瘤位置为可完全

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.04.003  
基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2017D01C146);陈忠平基金会基金项目(CSNO-2016-MSD2016)  
作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院神经外科(孙连杰、董 军、高 峰、李 珂、张 诚、麦麦提依明·托合提、杨小鹏);830000 乌鲁木齐,新疆医科大学(张振宇)  
通讯作者:杨小鹏,E-mail: yxp9972@sina.com

手术切除区域。排除标准:①合并严重心、肝、肾脏疾病;②近期发生急性缺血性脑卒中;③既往对 FLS 有不良反应或对其他造影剂有严重反应;④妊娠早期女性;⑤胼胝体、基底节区、脑干、颅后窝等特定部位肿瘤;⑥术前 KPS 评分<60 分;⑦肿瘤直径<1 cm 或>5 cm。本文共收集符合标准的颅内恶性肿瘤 51 例,其中男 31 例,女 20 例;年龄 19~75 岁,平均 45.0 岁。肿瘤位于额叶 19 例、颞叶和(或)顶叶 24 例、顶枕叶或枕叶 8 例。术前 KPS 评分 60 分 7 例,70 分 14 例,80 分 17 例,90 分 9 例,100 分 4 例。

1.2 手术方案 所有病例均于麻醉诱导后,将 10% FLS 注射液稀释为 1% FLS 溶液 5 ml 静脉注射,监测病人心率和血压,周身皮肤有无皮疹,观察 15 min。无异常者,继续缓慢静脉滴注 10% FLS (5 mg/kg),完成 FLS 的给药。在剪开硬脑膜后,可切换为荧光模式。当到达肿瘤实质部位,可见肿瘤呈黄绿色荧光,而周边正常组织不染色。所有手术都由同一位资深神经外科医生进行。两位外科医生根据正常脑组织和肿瘤组织在术中是否有明确区分,判断为“有帮助”和“无帮助”。术后病人无需避光。根据 2015 年指南,43 例术后采用放疗和替莫唑胺化疗<sup>[1]</sup>。

1.3 肿瘤切除程度评估 术后 72 h 内,40 例行 MRI T<sub>1</sub> 平扫和 11 例行 CT 增强扫描确定肿瘤切除范围,使

用一种开放源码的免费医学图像处理软件计算残余肿瘤组织,分为全切除、次全切除和部分切除。全切除为术后影像学未见强化肿瘤残留,次全切除为肿瘤残留<5%,部分切除为肿瘤残留≥5%。

## 2 结果

2.1 病理检查结果 间变性星形细胞瘤(WHO Ⅲ级)6 例,间变性少突胶质细胞瘤(WHO Ⅲ级)3 例,胶质母细胞瘤(WHO Ⅳ级)33 例,胶质肉瘤(WHO Ⅳ级)3 例,转移瘤(WHO Ⅳ级)4 例,髓母细胞瘤(WHO Ⅳ级)2 例。

2.2 肿瘤切除情况 所有肿瘤均被 FLS 有效染色(图 1)。肿瘤全切除 32 例,次全切除 13 例,部分切除 6 例。

2.3 随访结果 术后随访 5~16 个月,中位随访时间为 9.5 个月。没有观察到与 FLS 给药有关的不良反应,巩膜、皮肤和尿液等黄染在术后 24 h 内消失,术后血常规、尿常规及肝肾功能检查未发现异常。术后发生颅内感染 2 例、肺部感染 3 例、脑积水并切口感染 1 例。13 例术后新发运动障碍,其中 7 例为暂时性,1 个月内完全缓解。4 例术后发生癫痫发作。1 例术后因脑疝死亡。术后 KPS 提高 16 例,下降 15 例,与术前相同 20 例。

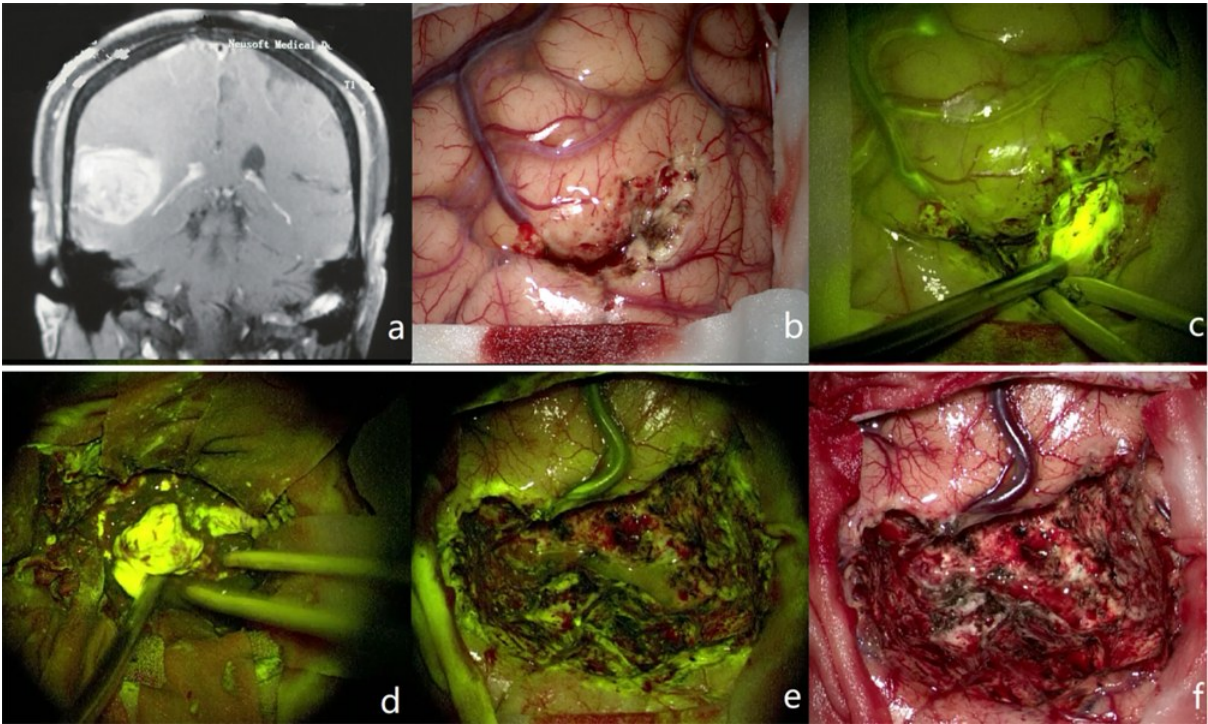


图 1 右侧颞叶转移瘤荧光素钠引导下手术前 MRI 及术中所见  
a. 术前 MRI;b. 普通光下术中观察;c、d. 在荧光显微镜辅助下进行肿瘤切除时,肿瘤区域清晰可见荧光素钠增强,显示明亮的黄色肿瘤与周围脑组织之间的边界;e、f. 切除肿瘤后,荧光显微镜及普通光显微镜下观察切除效果对比



3 讨 论

越来越多的研究表明,无论是低级别还是高级别胶质瘤,更广泛的手术切除与病人预后均密切相关,可明显降低复发率,延长无进展生存期<sup>[4]</sup>。然而,提高肿瘤的切除范围的关键是术中明确肿瘤边界。目前,临床上辅助手术最大范围安全切除肿瘤的新技术有术中 MRI 实时影像、常规神经导航和(或)功能神经导航、术中神经电生理监测技术、术中超声和荧光引导等<sup>[1]</sup>。虽然,神经导航和术中超声在神经外科手术中有着广泛的应用,然而,术中 MRI 和 5-ALA 荧光引导的有效性要高得多。术中 MRI 和 5-ALA 荧光引导缺点是使用过程复杂及费用昂贵。5-ALA 和 FLS 显示病灶的主要区别在于:5-ALA 在肿瘤组织中进行代谢<sup>[2]</sup>,FLS 则是通过血脑屏障破坏的区域积累<sup>[5]</sup>,因为,FLS 并不参加体内肿瘤组织代谢、也不与组织牢固结合,故毒性较小,且静脉注射后可以立即检测到肿瘤组织。虽然 FLS 被作为一种非常安全的分子在医学领域广泛接受,但其不良反应(一过性恶心、眩晕和呕吐)及过敏反应(低血压、支气管痉挛、癫痫、舌或唇感觉异常、皮肤瘙痒及荨麻疹)等已被报道<sup>[6]</sup>。本文 51 例均未出现这些不良反应或过敏反应,皮肤颜色、巩膜及尿液的变黄在注射 FLS 后 24 h 内完全消失。这提示 5 mg/kg 剂量的 FLS 是安全的。

2011 年,Acerbi 等<sup>[7]</sup>为评估 FLS 引导手术治疗高级别胶质瘤的安全性和有效性,在麻醉诱导后静脉注射 FLS(5~10 mg/kg),在 560 nm 荧光显微镜下进行手术,80% 的肿瘤全切除,中位随访时间为 10 个月,6 个月无进展生存率为 71.4%,中位生存期为 11 个月。2016 年,Hamamcioglu 等<sup>[8]</sup>纳入 23 例高级别胶质瘤和 7 例脑转移瘤,采用 FLS(2~4 mg/kg)引导,29 例发现 FLS 有助于判断肿瘤的分界,其中 23 例全切除。2017 年,Zhang 等<sup>[9]</sup>采用 FLS(5 mg/kg)引导手术切除 3 例毛细胞型星形细胞瘤,肿瘤大部分呈高荧光,肿瘤可见明显增强,3 例均全切除,神经功能状态未见加重,术后未见与 FLS 相关的不良反应及并发症。本文肿瘤全切除率为 62.7%,次全切除率为 25.5%,部分切除率为 11.8%。这些结果表明,FLS(5 mg/kg)联合荧光显微镜在高级别胶质瘤和脑转

移瘤手术中是安全、有效的。  
总之,应用 FLS 引导颅内恶性肿瘤手术是实现全切除和鉴别肿瘤与正常脑组织的一项有效技术。

【参考文献】

[1] 《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,2016,96(7):485-509.

[2] Walter S, Uwe P, Thomas M, *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.

[3] Brown TJ, Brennan MC, Li M, *et al.* Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(11): 1460-1469.

[4] Nader S, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome [J]. *Neurosurgery*, 2008, 62(4): 753-764.

[5] Schebesch KM, Brawanski A, Hohenberger C, *et al.* Fluorescein sodium-guided surgery of malignant brain tumors: history, current concepts, and future project [J]. *Turk Neurosurg*, 2016, 26(2): 185-189.

[6] Zhang SH, Huang HY, Wu J. Clinical observation of side effects of fluorescein sodium injection in fundus fluorescein angiography [J]. *Int J Ophthalmol*, 2013, 13(9): 1943-1944.

[7] Acerbi F, Broggi M, Eoli M, *et al.* Is fluorescein-guided technique able to help in resection of high-grade gliomas [J]. *J Neurosurg Focus*, 2014, 36(2): 1-8.

[8] Hamamcioglu MK, Akçakaya MO, Göker B, *et al.* The use of the YELLOW 560 nm surgical microscope filter for sodium fluorescein-guided resection of brain tumors: our preliminary results in a series of 28 patient [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 143: 39-45.

[9] Zhang J, Al-Nahari F, Wang ZF, *et al.* Application of fluorescein sodium in the resection of vermis pilocytic astrocytomas [J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 46-51.

(2018-09-26 收稿,2019-01-08 修回)