

· 综 述 ·

荧光素钠术中荧光辅助显微手术切除脑胶质瘤的研究进展

凌国源 综述 莫立根 审校

【关键词】脑胶质瘤;显微手术;术中荧光造影;荧光素钠

【文章编号】1009-153X(2022)01-0056-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; R 651.1*1

胶质瘤是颅内最常见的原发性恶性肿瘤^[1],以手术治疗为主,但预后较差,高级别胶质瘤(high-grade glioma, HGG)即使采用手术联合术后放化疗及免疫分子靶向治疗等综合治疗,5 年生存率仍低于 9.8%。肿瘤切除程度为预测无进展生存期(progression-free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)、肿瘤复发的重要指标。因脑胶质瘤呈高度浸润性生长,肿瘤组织与正常脑组织边界模糊,传统显微镜模式下难以准确辨别,切除范围多依靠术者的主观判断。研究发现脑胶质瘤术后复发部位常见于首次手术病灶旁 2~3 cm,手术切缘残留的肿瘤细胞是脑胶质瘤复发的主要原因^[2]。因此,脑胶质瘤术中准确判断肿瘤边界对提高肿瘤切除程度至关重要。近年来,荧光导引技术辅助切除脑胶质瘤的报道日益增多,其优势在于术中可较为直观地显示肿瘤及肿瘤边界,有利于最大程度地切除肿瘤。目前,应用于临床的荧光显影试剂主要包括荧光素钠(fluorescein sodium, FLS)、5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)、吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)、金丝桃素和他拉泊芬钠等,其中 FLS 应用较为广泛。本文就 FLS 荧光技术辅助手术治疗脑胶质瘤的研究进展进行综述。

1 FLS 的理化特性及显像原理

FLS 是一种人工合成具有强黄绿色荧光的染料示踪剂,分子量为 376.27 kD,为非靶向示踪剂,通常不能通过血-脑屏障进入肿瘤细胞内,亦不能与肿瘤

细胞特异性结合。由于脑胶质瘤呈浸润性生长,可破坏脑血管内皮超微结构,导致血管壁通透性改变及血-脑屏障受损,故静脉注射的 FLS 可以通过血-脑屏障并在肿瘤组织内蓄积。FLS 激发峰位于 460~490 nm,发射峰位于 510~530 nm,术中将专用的显微镜调至荧光模式,在蓝色背景下蓄积了 FLS 的肿瘤组织显示出独有的黄绿色荧光,从而实现脑胶质瘤术中可视化。

2 FLS 荧光技术在神经外科手术中的应用

2.1 应用历史 ①在非显微镜手术阶段,Moore 和 Peyton^[3]于 1947 年首次将 FLS 用于脑肿瘤手术。此后,也有学者将 FLS 用于脑膜瘤、胶质瘤、脑转移瘤等穿刺活检术。但受当时技术及设备所限,此后几十年中,FLS 在神经外科领域中的应用鲜有报道。②普通显微镜手术阶段,2000 年前后,开始有学者发现大剂量的 FLS(15~20 mg/kg)在普通的显微镜光源下能较清晰地显示黄染的脑胶质瘤,有利于对肿瘤边界的判断,提高脑胶质瘤的全切除率^[4]。③专用带荧光功能滤波器显微镜手术阶段,Acerbi 等^[5]于 2011 年使用配备 YELLOW 560 专用滤波器的 Pentero 显微镜在 FLS 显影辅助下手术切除 12 例 WHO 分级 IV 级胶质瘤,肿瘤全切除率高达 75%。此后,越来越多的学者使用 FLS 术中显影辅助切除脑胶质瘤,全切除率在 72%~100%^[6]。

2.2 FLS 临床应用情况

2.2.1 临床应用安全性 Ha 等^[7]报道 12 005 人次静脉使用 FLS,过敏反应发生率仅为 0.083%,过敏反应在临床以低血压(约占 70%)最为常见,多发生在静脉注射 3 min 内;其次为恶心、呕吐(约占 60%),肾上腺素、激素、抗组胺等药物处理效果理想。胶质瘤手术时偶有过敏反应的报道,原因可能与使用剂量较大(20 mg/kg)有关^[8]。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.01.021

基金项目:广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2020097)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学附属肿瘤医院神经外科(凌国源、莫立根)

通讯作者:莫立根, E-mail:ligenmo@163.com

2.2.2 应用时机及剂量 目前,对于 FLS 的给药时机及剂量,尚存争议。由于 FLS 为非靶向荧光成像剂,主要依靠透过被肿瘤破坏的血-脑屏障而停留于肿瘤中,过早静脉注射 FLS 有可能因其自身的非特异性外渗及脑组织间质水肿播散,导致术中过大的显示肿瘤范围。有研究表明,FLS 在脑间质水肿播散的速度在 0.2~2.2 mm/h,非特异性外渗可达 5 mm/(2~3) h^[9]。较迟静脉注射 FLS(例如临近切除肿瘤时),由于 FLS 大部分尚存在于循环灌注中,肿瘤内部 FLS 聚集量较少,肿瘤显影欠佳,如术中瘤周血管破裂,FLS 局部溢出则导致该区域显影,不利于术中显示肿瘤范围。目前,文献报道以麻醉诱导时静脉注射 FLS 应用最为广泛^[6]。在普通显微镜手术阶段,应用大剂量的 FLS(15~20 mg/kg)术中显影辅助切除胶质瘤取得了较好效果。随着配置有 YELLOW 560 专用滤波器的显微镜应用于临床后,FLS 的使用剂量逐渐减少。Schebesch^[10]应用低剂量 FLS(3~4 mg/kg)显影辅助下手术切除胶质瘤 26 例,效果良好。Cavallo 等^[6]研究发现应用较小剂量 FLS(2~5 mg/kg),即可达到良好术中显影效果,同时减少不良反应。王笑亮等^[11]应用小剂量 FLS(1 mg/kg)显影辅助下手术切除 15 例胶质瘤,全切除率为 100%。目前,FLS 应用的时机及剂量有待大样本量的研究提供依据。

2.2.3 FLS 荧光技术的应用效果

2.2.3.1 肿瘤切除程度 Acerbi 等^[12]应用 FLS 显影辅助手术切除 20 例 HGG,灵敏度为 94%,特异度为 89.5%,全切除率高达 80%。Cavallo 等^[6]对 57 篇 FLS 显影辅助切除脑肿瘤(1 099 例)的文献进行荟萃分析,灵敏度在 75.6%~96%,特异度在 75%~100%,肿瘤全切除率在 72%~100%。Neira 等^[13]报道应用 FLS 辅助手术切除 32 例胶质母细胞瘤(glioblastoma GBM),全切除率为 93.1%。由于低级别胶质瘤的血脑屏障保持相对完整,术中 FLS 显影较差,因此,FLS 荧光技术用于切除低级别胶质瘤的报道较少^[10]。有学者发现将 FLS 荧光辅助技术用于低级别胶质瘤的活检术,能识别肿瘤恶性程度较高的部分,从而提高活检术的准确率^[14]。荧光模式下肿瘤的显影只是血-脑屏障被破坏的部分,只切除该部分不一定能对肿瘤细胞浸润的组织进行完全切除,对于切除肿瘤边界的指导以及荧光模式下未黄染区是否需要积极手术干预,尚存争议。显微镜下的组织结构特征、术者的经验也具有重要参考价值。对于脑功能区胶质瘤,FLS 荧光技术有助于最大安全范围内尽量切除肿瘤^[15]。

2.2.3.2 对病人生存期的影响 Jacquesson 等^[16]报道应用 FLS 辅助切除 22 例 HGG,可将病人 PFS 从 6.7 个月延长至 12.9 个月,OS 从 12.3 个月延长至 20.9 个月。Acerbi 等^[8]报道应用 FLS 辅助切除 47 例 HGG,全切除率为 82.6%,6、12 个月 PFS 分别为 56.6% 和 15.2%,中位 OS 为 12 个月。这表明 FLS 荧光模式可增加术中肿瘤可视化程度,肿瘤与正常脑组织可较容易区分,提高肿瘤全切除率,明显提高病人的生存率。

2.3 FLS 与 5-ALA、ICG 荧光技术的对比

2.3.1 FLS 与 5-ALA 的对比 ①FLS 通过被肿瘤破坏的血脑屏障得以在肿瘤组织内蓄积,而 5-ALA 的代谢产物荧光原卟啉 IX 能够选择性地在胶质瘤细胞内聚集,激发波长在 400~410 nm,在蓝紫光照射下产生红色荧光使肿瘤显影。②5-ALA 是目前唯一一个通过Ⅲ期临床试验的荧光成像试剂,5-ALA 荧光技术已被证明能够提高脑胶质瘤的切除程度。Picart 等^[17]应用 5-ALA 荧光技术辅助手术切除 HGG 的全切除率为 83.3%。③5-ALA 对于低级别脑胶质瘤的荧光显影率最高可达 52%^[18],而 FLS 对于血供不丰富或血脑屏障破坏不多的低级别胶质瘤敏感性较低。④5-ALA 一般需术前 2~3 h 口服给药,用药掌控性较差,临床应用风险较高,有低血压、卟啉症、光毒性、光敏反应等副作用,术后需避光 24~48 h 以降低光敏反应的风险,5-ALA 目前在国内未获得药品监管部门批准用于临床,价格昂贵。FLS 以注射液剂型生产,可在常温下贮存,临床使用安全性高,术中操作简便,只需全身麻醉后外周静脉注射,并且价格低廉,适用于大多数胶质瘤病人。

2.3.2 FLS 与 ICG 的对比 ICG 是一种非特异性近红外荧光染料,与 FLS 作用机制类似,主要依靠破坏的血-脑屏障聚集于肿瘤组织,在神经外科常用于脑血管疾病手术的术中血管造影荧光成像。ICG 荧光技术显影时间很短且存在散射,目前较常用于肿瘤切除后残余肿瘤的鉴别,用于脑胶质瘤手术的报道较少。Lee 等^[19]应用 ICG 荧光技术切除 15 例脑胶质瘤,敏感度和特异度分别为 98% 和 45%。Cavallo 等^[6]对 FLS 荧光技术切除脑肿瘤(1 099 例)的文献进行荟萃分析,灵敏度在 75.6%~96%,特异度在 75%~100%。

3 展 望

FLS 荧光辅助技术应用于脑胶质瘤的切除,术中能更直观地判断肿瘤边界,提高肿瘤的切除程度,降低肿瘤的复发率,明显提高病人的生存率。FLS 特异性低,对药物的应用时机、剂量以及低级别胶质

瘤术中的应用等问题,还有待深入研究。随着 FLS 荧光显影辅助技术不断地进步,联合术中神经导航、术中 MRI、术中超声等技术,可提高手术的精准度,最终使更多脑胶质瘤病人从中获益。

【参考文献】

- [1] Waqas M, Shamim MS. Sodium fluorescein guided resection of malignant glioma [J]. J Pak Med Assoc, 2018, 68(6): 968-970.
- [2] Minata M, Audia A, Shi J, *et al.* Phenotypic plasticity of invasive edge glioma stem-like cells in response to ionizing radiation [J]. Cell Rep, 2019, 26(7): 1893-1905.
- [3] Moore GE, Peyton WT. The clinical use of sodium fluorescein and radioactive diiodofluorescein in the localization of tumors of the central nervous system [J]. Minn Med, 1948, 31(10): 1073-1076.
- [4] Shinoda J, Yano H, Yoshimura S, *et al.* Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium: technical note [J]. J Neurosurg, 2003, 99(3): 597-603.
- [5] 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.
- [6] Cavallo C, De Laurentis C, Vetrano IG, *et al.* The utilization of fluorescein in brain tumor surgery: a systematic review [J]. J Neurosurg Sci, 2018, 62(6): 690-703.
- [7] Ha SO, Kim DY, Chang HS, *et al.* Anaphylaxis caused by intravenous fluorescein: clinical characteristics and review of literature [J]. Intern Emerg Med, 2014, 9(3): 325-330.
- [8] Acerbi F, Broggi M, Schebesch KM, *et al.* Fluorescein-guided surgery for resection of high-grade gliomas: a multicentric prospective phase II study (FLUOGLIO) [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(1): 52-61.
- [9] Stummer W. Factors confounding fluorescein-guided malignant glioma resections: edema bulk flow, dose, timing, and now: imaging hardware [J]. Acta Neurochir (Wien), 2016, 158(2): 327-328.
- [10] Schebesch M. 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(4): 693-699.
- [11] 王笑亮,王汉东,孙康健,等. 显微镜下荧光素钠引导辅助切除脑胶质瘤的临床体会[J]. 江苏医药, 2017, 43(4): 259-261, 305.
- [12] 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, 36(2): E5.
- [13] Neira JA, Ung TH, Sims JS, *et al.* Aggressive resection at the infiltrative margins of glioblastoma facilitated by intraoperative fluorescein guidance [J]. J Neurosurg, 2017, 127(1): 111-122.
- [14] Bowden SG, Neira JA, Gill BJA, *et al.* Sodium fluorescein facilitates guided sampling of diagnostic tumor tissue in nonenhancing gliomas [J]. Neurosurgery, 2018, 82(5): 719-727.
- [15] 毛承亮,唐凯,郑聪颖,等. 荧光素钠引导下高级别胶质瘤的手术治疗[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(2): 68-70.
- [16] Jacquesson T, Ducray F, Maucourt-Boulch D, *et al.* Surgery of high-grade gliomas guided by fluorescence: a retrospective study of 22 patients [J]. Neurochirurgie, 2013, 59(1): 9-16.
- [17] Picart T, Berhouma M, Dumot C, *et al.* Optimization of high-grade glioma resection using 5-ALA fluorescence-guided surgery: a literature review and practical recommendations from the neuro-oncology club of the French Society of Neurosurgery [J]. Neurochirurgie, 2019, 65(4): 164-177.
- [18] Goryaynov SA, Widhalm G, Goldberg MF, *et al.* The role of 5-ALA in low-grade gliomas and the influence of antiepileptic drugs on intraoperative fluorescence [J]. Front Oncol, 2019, 9: 423.
- [19] Lee JYK, Thawani JP, Pierce J, *et al.* Intraoperative near-infrared optical imaging can localize gadolinium-enhancing gliomas during surgery [J]. Neurosurgery, 2016, 79(6): 856-871.

(2021-05-02 收稿, 2021-11-02 修回)