

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.02.017

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211223.1902.004.html\(2021-12-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211223.1902.004.html(2021-12-24))

神经导航联合荧光素钠在胶质瘤手术中的临床应用*

吴至武^{1,2}, 叶新运¹, 冯开明^{1△}, 杨瑞金¹, 蒋秋华¹

(1. 赣州市人民医院/南昌大学附属赣州医院神经外科, 江西赣州 341000;

2. 南昌大学第一附属医院神经外科, 南昌 330006)

[摘要] **目的** 探讨神经导航联合荧光素钠在胶质瘤手术中的临床应用。**方法** 回顾性分析 2018 年 8 月至 2020 年 4 月赣州市人民医院神经外科采用神经导航联合荧光素钠显像技术治疗的 29 例胶质瘤患者病例资料, 术中采用神经导航技术及黄荧光染色强度判定肿瘤边界并切除。对比神经导航与荧光素钠显像在判定肿瘤边界的一致性。术后 72 h 内复查颅脑 MRI 平扫+增强, 观察肿瘤切除情况。术前、术后 6 个月采用 Karnofsky 功能状态评分(KPS 评分)评估患者的生活质量。**结果** 术后病理证实低级别胶质瘤(WHO I~II 级)14 例, 高级别胶质瘤(WHO III~IV 级)15 例。肿瘤全切 24 例, 次全切 5 例; 其中高级别胶质瘤全切 14 例, 占 93.3%, 低级别胶质瘤全切 10 例, 占 71.4%, 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 6 个月内复发 3 例, KPS 评分由术前的(77.2±21.2)分提升至(94.8±14.3)分, 差异有统计学意义($P<0.05$)。高级别胶质瘤黄荧光显影良好, 低级别胶质瘤显影不理想, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。5 例较大囊腔肿瘤术中出明显脑漂移现象。**结论** 神经导航联合荧光素钠的应用具有安全、高效的特点, 在胶质瘤术中可直观、实时判断肿瘤的边界, 提高肿瘤切除率, 改善患者预后。

[关键词] 荧光素钠; 胶质瘤; 神经导航; 手术; 临床应用**[中图分类号]** R651.1+1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)02-0260-04

Clinical application of neuronavigation combined with sodium fluorescein in glioma surgery*

WU Zhiwu^{1,2}, YE Xinyun¹, FENG Kaiming^{1△}, YANG Ruijin¹, JIANG Qiu-hua¹

(1. Department of Neurosurgery, Ganzhou People's Hospital/Affiliated Ganzhou Hospital of Nanchang University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China; 2. Department of Neurosurgery,

First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical application of neuronavigation combined with sodium fluorescein in glioma surgery. **Methods** The data in 29 cases of glioma treated by neuronavigation combined with fluorescein sodium imaging in the neurosurgery department of Ganzhou People's Hospital from August 2018 to April 2020 were retrospectively analyzed. The tumor boundaries were determined according to the intraoperative neuronavigation technology and the intensity of yellow fluorescence staining to perform the tumor resection. The consistency in determining the tumor boundaries was compared between neuronavigation and fluorescein sodium imaging. Brain MRI plain + enhancement scan were re-examined within postoperative 72 h to observe the tumor resection situation. The Karnofsky Functional Status score (KPS) during preoperative and postoperative 6-month was used to assess the quality of life of the patients. **Results** There were 14 cases of low-grade glioma (WHO I - II) and 15 cases of high-grade glioma (WHO III - IV) confirmed by postoperative pathology. There were 24 cases of total tumor resection and 5 cases of subtotal tumor resection; in which the total resection of high-grade glioma was in 14 cases (93.3%), the total resection of low-grade glioma in 10 cases (71.4%), and the differences between the two groups had no statistical significance ($P>0.05$). There were 3 cases of recurrence during the postoperative 6-month follow-up period. The KPS score was increased from (77.2±21.2) points before operation to (94.8±14.3) points after operation, and the difference was statistically

* 基金项目: 江西省卫生健康委科技计划项目(20194056)。

作者简介: 吴至武(1989-), 主治医师, 博士, 主要从事脑肿瘤疾病的基础与

临床研究。△ 通信作者, E-mail: Fengkaiming_537@163.com。

significant ($P < 0.05$). The high-grade glioma showed good yellow fluorescence, but the development of low-grade glioma was not ideal, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The brain drift phenomenon in 5 cases of large lumen tumor appeared intraoperatively. **Conclusion** The application of neuronavigation combined with fluorescein sodium has the characteristics of safety and high efficiency, which can judge the tumor boundary directly and in real time, increase the tumor resection rate and improve the prognosis of the patients.

[Key words] sodium fluorescein; brain glioma; neuronavigation; surgery; clinical application

胶质瘤是颅内最常见的原发性恶性肿瘤,具有很强的侵袭性、高病死率和复发率^[1]。现代胶质瘤手术围绕着安全、最大限度地切除肿瘤,可以改善低级别胶质瘤和高级别胶质瘤的症状、生活质量、无进展生存期和总体生存期这一基本理念而发展^[2-3]。术前多模态医学影像的三维融合技术、磁共振神经导航技术、术中电生理监测技术、功能磁共振及术中唤醒等的广泛应用,大大提高了胶质瘤的手术治疗效果。然而,胶质瘤的浸润性质,向脑组织的微观扩散,为实现完全切除提出了挑战^[4]。如何清楚地寻找胶质瘤边界,最大限度地切除肿瘤仍然是目前神经外科医师面临的难题。荧光素钠是一种化合物染料,具有荧光特性,它能够透过破坏的血脑屏障进入肿瘤组织呈现黄色荧光^[5-6]。手术者可以直观观察肿瘤形态,迅速确定肿瘤边界,有效提高肿瘤组织的全切率,明显降低恶性肿瘤的短期复发率,最大程度保护正常脑组织,延长胶质瘤术后患者的生存期,改善患者预后。本研究探讨神经导航联合荧光素钠在胶质瘤手术中的临床应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 8 月至 2020 年 4 月赣州市人民医院神经外科采用神经导航联合荧光素钠显像技术治疗的 29 例胶质瘤患者为研究对象。男 13 例,女 16 例,年龄 4~68 岁,平均(44.4±16.6)岁。病程 3 d 至 5 年,临床表现主要为头痛头晕、肢体麻木乏力、言语障碍及视物模糊等,伴有癫痫者 4 例,术前 2 例出现意识不清。颅脑 MRI:肿瘤位于幕上 26 例,幕下 3 例。术前 Karnofsky 功能状态评分(KPS 评分)20~90 分。所有患者均为首次确诊的胶质瘤患者,术前检查无明显手术禁忌证。术前均向患者告知手术风险,签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 影像学检查

所有患者术前均行头颅增强 MRI+波谱分析+弥散张量成像(DTI)检查。术后次日行头颅 CT 除外术区出血,术后 72 h 内复查颅脑 MRI 平扫+增强,以明确肿瘤切除情况。

1.2.2 神经导航术前计划

术前行头颅导航 MRI,数据刻盘,使用 Brainlab

神经导航系统(德国 Brainlab 公司)将 MRI 图像与预处理的 DTI 图像进行融合,形成三维导航图像,并完成导航注册步骤。

1.2.3 手术方法

患者全身麻醉,将 0.5 mL 荧光素钠稀释至 5.0 mL 后静脉推注,在多参数监护下观察 15 min,如无明显心率、血压变化及皮疹出现,则视为过敏试验阴性。按常规方式开颅,在剪开硬脑膜前,将 5.0 mL 荧光素钠以 0.9% 生理盐水配置为 20% 的浓度,按照 5.0 mg/kg 进行静脉推注。使用 Leica OHX 双荧光显微镜(德国 Leica 公司)进行镜下观察和手术操作。全部手术均由经验丰富的医师完成,并由术者判定黄荧光成像是否满意。在荧光模式下,肿瘤组织黄染明显,与周围正常组织边界清楚为显像满意;术区可见广泛黄色淡染或黄染不明显,肿瘤组织与周围正常组织无明显界限为显像不满意。在普通显微镜光源模式下,按常规方式切除肿瘤,术中以导航和荧光模式下反复切换确定边界。切除完毕后,将显微镜再次调至荧光模式,观察手术区域黄染情况,并与神经导航图像进行对比,观察肿瘤边界是否一致,二者脑漂移<4 mm 为一致,≥4 mm 为不一致^[7]。术后转肿瘤科常规行放疗。

1.2.4 随访和疗效评估

随访方法为临床随访和影像学随访,随访术后 6 个月时的 KPS 评分评估手术疗效。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后病理结果

术后病理证实低级别胶质瘤(WHO I~II 级)14 例,高级别胶质瘤(WHO III~IV 级)15 例。

2.2 肿瘤切除情况

29 例患者中,24 例实现影像学上的全切,5 例次全切。其中高级别胶质瘤全切 14 例,占 93.3%,低级别胶质瘤全切 10 例,占 71.4%,比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 神经导航与荧光素钠判定肿瘤边界的一致性

24 例脑漂移<4 mm,神经导航与荧光素钠判定

肿瘤边界一致性较高。5 例脑漂移 ≥ 4 mm, 且均为囊实性的肿瘤, 囊腔较大。

2.4 黄荧光显像的满意情况

15 例高级别胶质瘤中, 13 例黄荧光显影良好, 与肿瘤实体部分强化强度基本一致, 见图 1; 14 例低级别胶质瘤中, 4 例黄荧光显影良好, 10 例黄荧光显影

不理想, 见图 2。两组显影良好比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.5 随访情况

术后 6 个月内 3 例复发, KPS 评分由术前的 (77.2 ± 21.2) 分提升至 (94.8 ± 14.3) 分, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

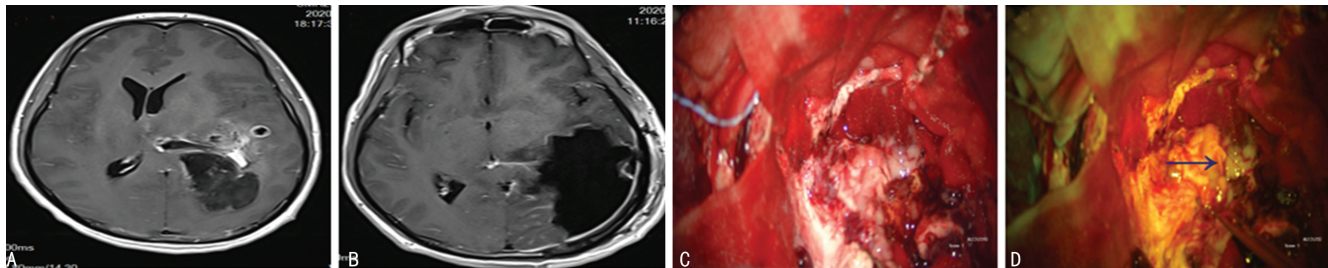


图 1 高级别胶质瘤病例手术前后影像
A: 术前增强 MRI 显示肿瘤呈囊实变, 实质部分强化明显; B: 术后复查增强 MRI 显示肿瘤全部切除; C: 普通光源模式下图像; D: 荧光模式下图像; \rightarrow : 肿瘤实质部分黄荧光显影良好。

图 1 高级别胶质瘤病例手术前后影像

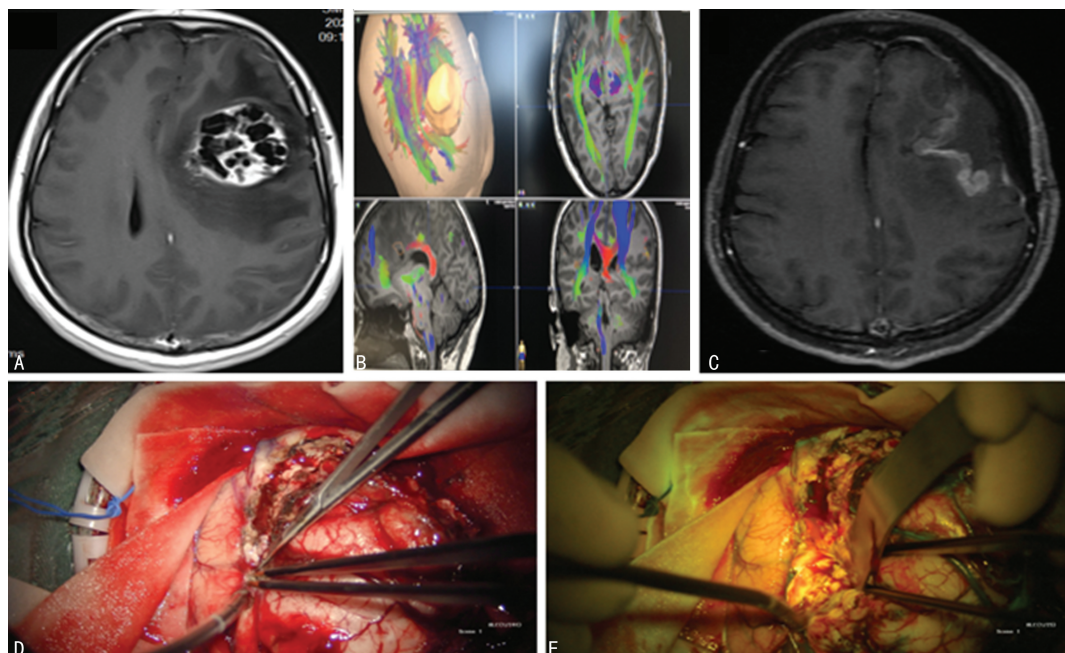


图 2 低级别胶质瘤病例手术前后影像
A: 术前增强 MRI 显示肿瘤信号混杂, 不均匀强化; B: 术前 DTI; C: 术后复查增强 MRI 显示肿瘤全切除; D: 普通光源模式下图像; E: 荧光模式下图像。

图 2 低级别胶质瘤病例手术前后影像

3 讨 论

手术切除是目前治疗胶质瘤的首选方法, 胶质瘤手术的目的是在维持或改善神经功能的前提下达到最大限度地切除病灶。安全范围内最大程度切除肿瘤已被证明与高级别胶质瘤的无进展和总生存率的改善有关^[3,8]。但肿瘤组织边界不清, 使得通过手术方式完全切除病变组织显得十分困难, 残存的肿瘤细胞又容易导致复发。

神经导航系统最早于 1986 年报道^[9]。神经导航技术在胶质瘤治疗中的优势: 对于镜下无法识别的神经核团和纤维束, 可通过术前在工作站进行描记, 术中以探针识别或镜下投射的方式加以识别, 从而更好

地保留神经功能, 改善患者术后的生命质量。然而, 神经导航技术是静态的, 术中出现脑漂移时对肿瘤边界的判断不精确。本组病例中发现 29 例患者中有 5 例术中出现脑漂移现象, 且均有一个共同的特点是肿瘤合并较大的囊腔, 笔者分析认为导致脑漂移可能是由于术中囊腔破裂后囊液流出, 脑组织发生明显移位, 造成导航不准确。

近年来, 随着荧光显微镜在手术中的应用, 术中荧光模式与自然光模式随时切换, 确定胶质瘤边界, 不仅大大提高了肿瘤全切率和缩短了手术时间, 同时提高了患者术后的生活质量。目前使用较多的荧光剂为 5-ALA 和荧光素钠, 但 5-ALA 获取困难、价格

昂贵,无法进行临床广泛推广应用。荧光素钠是一种化合物染料,经长期临床试验证实是一种有效、代谢迅速、安全的荧光剂。MURRAY 等^[10]于 1982 年报道将荧光素钠应用于恶性脑肿瘤手术,证明其可透过血脑屏障并在肿瘤周围聚集。正是由于荧光素钠是通过破坏的血脑屏障使肿瘤组织显影,因此可以实时观察,使脑漂移影响减小,且术中普通光源模式和荧光模式的切换方便快捷,避免了因操作导航带来的时间浪费,大大节省了手术时间。目前已有大量文献报道荧光素钠能明显提高胶质瘤手术全切率^[11-13]。相较 5-ALA、神经导航及术中超声等技术,荧光显像技术的优点是易于获得,而且时间和成本效率更高,不会受到脑漂移或神经导航定位错误的影响^[14]。但在本组病例中发现,黄荧光显影在高级别胶质瘤中满意度高,在低级别胶质瘤中显影较差,分析认为可能是低级别胶质瘤的血脑屏障破坏较少,荧光素钠难以或较少的渗透到肿瘤组织中去,造成术中显影效果不佳,此时借助神经导航辅助将更有利于确定肿瘤的范围。对于囊实性肿瘤因术中囊腔破裂,囊液流出后容易造成肿瘤移位,导致导航定位不准确,联合荧光素钠显像将使肿瘤边界判定更准确。此外,本组病例使用的荧光素钠浓度较低,增加荧光素钠浓度是否有利于增强低级别胶质瘤的显影效果仍有待进一步研究。总之,荧光素钠显像技术在低级别胶质瘤手术中运用存在一定的局限性,更加适用于高级别的胶质瘤手术。

多模态技术的运用是目前提高胶质瘤手术疗效的保障。神经导航技术与荧光素钠显像技术相辅相成,二者相互补充,在本组 29 例病例中 24 例完成全切,全切率达到 82.8%,手术效果满意。但本组病例中高级别胶质瘤组较低级别胶质瘤组全切率无明显差异,可能与样本量不足有关,尚需进一步的大样本研究证实。术后 6 个月 KPS 评分明显提高,提示患者疗效确切。复发的 3 例均为第一次手术次全切的病例,因此手术全切对于减少胶质瘤术后复发至关重要。

综上所述,荧光素钠染色在高级别胶质瘤中显影较好,在低级别胶质瘤中显影较差,神经导航联合荧光素钠的应用具有安全、高效特点,在胶质瘤术中可直观、实时判断肿瘤的边界,大大提高肿瘤全切率,改善患者预后,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] WEN P Y, KESARI S. Malignant gliomas in adults[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(5): 492-507.
- [2] ALMEIDA J P, CHAICHANA K L, RINCON-TORROELLA J, et al. The value of extent of resection of glioblastomas: clinical evidence and current approach [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15(2): 517.
- [3] HERVEY-JUMPER S L, BERGER M S. Maximizing safe resection of low-and high-grade glioma[J]. *J Neurooncol*, 2016, 130(2): 269-282.
- [4] 吴劲松, 周良辅. 脑胶质瘤的外科手术近代观点[J]. *复旦学报(医学版)*, 2017, 44(6): 724-732.
- [5] 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.
- [6] CAVALLO C, LAURENTIS C D, VETRANO L G, et al. The utilization of fluorescein in brain tumor surgery: a systematic review[J]. *J Neurosurg Sci*, 2018, 62(2): 690-703.
- [7] 薛湛, 郝淑煜, 肖雄, 等. 神经导航联合黄荧光辅助成像技术在脑胶质瘤手术中的应用[J]. *中华神经外科杂志*, 2018, 34(7): 690-694.
- [8] WELLER M, VAN DEN BENT M, TONN J C, et al. European association for neuro-oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): e315-329.
- [9] ROBERTS D W, STROHBEHN J W, HATCH J F, et al. A frameless stereotaxic integration of computerized tomographic imaging and the operating microscope[J]. *J Neurosurg*, 1986, 65(4): 545-549.
- [10] MURRAY K J. Improved surgical resection of human brain tumors: Part I. A preliminary study[J]. *Surg Neurol*, 1982, 17(5): 316-319.
- [11] 范存刚, 蒋亦林, 刘如恩, 等. 荧光素钠引导下间变性胶质瘤切除程度的初步研究[J]. *重庆医学*, 2019, 48(7): 1114-1117.
- [12] 张国臣, 韩磊, 徐欣, 等. 荧光素钠黄荧光显像在高级别胶质瘤手术的应用[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2019, 24(8): 337-340.
- [13] 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.
- [14] ACERBI F, BROGGI M, SCHEBESCH K M, 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.