

超声在脑深部肿瘤治疗中的应用进展

樊 锐 赵润生 万伟庆

摘 要 脑深部肿瘤是指生长于三脑室、松果体区、鞍区等深部结构处的肿瘤,周围毗邻重要神经、血管结构,手术难度高,术后并发症多,其治疗往往是以手术为主辅以放疗的综合治疗。超声不仅可以识别肿瘤的大小、形状、位置和深度,帮助医师更精确地定位和切除肿瘤,减少手术损伤,还可以辅助肿瘤治疗药物跨越血脑屏障进入靶向部位,甚至直接消融肿瘤。本文主要从非手术应用和手术应用两方面综述超声在脑深部肿瘤治疗中的应用进展。

关键词 超声;脑深部肿瘤;血脑屏障;术中导航

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]A

Application progress of ultrasound in the treatment of deep brain tumor

FAN Rui, ZHAO Runsheng, WAN Weiqing

Department of Neurosurgical Oncology 7 Ward, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100071, China

ABSTRACT Deep brain tumor refers to the tumor growing in the deep structure of the third ventricle, pineal region, sella region and so on, which is adjacent to important nerve and vascular structures. The operation is difficult and postoperative complications are frequent, and its treatment is usually based on surgery and combined with radiotherapy and chemotherapy. Ultrasound can not only be used to identify the size, shape, location and depth of the tumor, help physicians locate and remove the tumor more accurately, reduce the trauma and injury of surgery, but also assist tumor therapy drugs to cross the blood-brain barrier into the targeted site, or even directly ablate the tumor. This article mainly reviews the auxiliary role of ultrasound in the treatment of deep brain tumor from the aspects of non-surgical application and surgical application.

KEY WORDS Ultrasound; Deep brain tumor; Blood-brain barrier; Intraoperative navigation

脑深部肿瘤是指生长于三脑室、松果体区、鞍区等深部结构处的肿瘤,周围毗邻重要神经、血管结构,手术难度高,术后并发症多,其治疗往往以手术为主辅以放疗的综合治疗。常见的脑深部肿瘤包括神经胶质瘤、神经鞘瘤、血管母细胞瘤、先天性肿瘤等,其中弥漫性神经胶质瘤依然是成人发病率最高的脑深部肿瘤^[1],最常见于大脑幕上区域。胶质瘤中除了少数几个亚型如毛细胞星形细胞瘤、室管膜下巨细胞星形细胞瘤等边界相对清楚外,绝大部分的胶质瘤均呈弥漫性、浸润性生长,与周围脑组织无明显边界^[2]。儿童最常见的恶性脑肿瘤发病部位是小脑或第四脑室,而良性脑肿瘤则好发于鞍区,均位于脑组织深部^[3]。手术切除肿瘤是改善患者临床症状、降低颅内压、提高生存质量和延长生命的主要策略。无论是成人还是儿童,这些向脑组织深部弥漫生长或直接起源于深部脑组织的肿瘤,由于其位置的特殊性给手术切除造成了困难。近年超声因其经济、快速、可重复等优点已逐渐用于神经外科诊疗中,其不仅

可以识别脑深部肿瘤的大小、形态、位置和深度,帮助医师更精确地定位和切除脑深部肿瘤,减少手术损伤,还可以辅助肿瘤治疗药物跨越血脑屏障进入靶向部位,甚至直接消融肿瘤。本文主要从非手术应用和手术应用两方面综述超声在脑深部肿瘤治疗中的应用进展。

一、超声在脑深部肿瘤非手术治疗中的应用进展

超声在脑深部肿瘤非手术治疗方面的应用价值主要体现在辅助治疗药物更高效地递送至肿瘤组织,以及利用超声的热效应治疗脑肿瘤。在该领域发挥作用的超声技术是聚焦超声,根据超声波能量的不同,其主要分为高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)和微聚焦超声,其中 HIFU 在脑深部肿瘤的辅助治疗中起着主要作用。

1. 辅助药物递送:脑深部肿瘤由于手术显露的困难或出于保护神经功能的考虑,往往难以完全切除;恶性程度高、易复发的脑深部肿瘤常存在对周围组织浸润,故在手术切除的基础上

基金项目:国家重点研发计划项目(2022YFB3204304)

作者单位:100071 北京市,首都医科大学附属北京天坛医院神经外科肿瘤七病区

通讯作者:万伟庆,Email:weiqingwan111@163.com

术后辅以药物治疗十分必要。脑深部肿瘤治疗药物包括传统的小分子药物(如顺铂和替莫唑胺)和生物大分子药物(如核酸、肽、蛋白质和单克隆抗体^[4])。由于血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的存在,阻止了98%的小分子药物和所有大分子药物进入脑组织。BBB是影响治疗药物到达病变区域的关键。因此,药物治疗脑深部肿瘤的突破口在于使药物能通过BBB。1950年Bakay等首次报道了HIFU可诱导BBB的损伤。2001年,Hynynen等^[5]首次将HIFU与微泡联合用于兔脑BBB的开放,研究发现在超声处理前注射一定剂量的微泡,可以在较低的声压下实现BBB的无创开放,且重复性较好,不会对脑组织造成损伤。2003年Hynynen等^[6]再次经动物实验证实HIFU联合微泡产生的空化效应可以安全有效地打开BBB,从而开拓了经颅超声治疗脑疾病的新领域。空化效应是指当超声波强度达到足够强时,液性基质中的微泡在超声波作用下其外膜上各质点发生周期性振动,引发呼吸样膨胀、压缩,直至破裂的过程^[7]。当声强增高时,微泡的瞬间崩溃可产生高速冲击波和射流,使得空化中心周围的生物大分子受到的应力增加,可出现细胞结构的损伤或破坏,以此短暂开放BBB。由于微泡体积较大,应用于临床仍存在风险,故有学者^[8]开展了将纳泡作为药物载体的相关研究。一方面,纳泡的尺寸优势不仅消除了血管堵塞的风险,而且显著提高了药物穿过各种身体屏障尤其是BBB的效率;另一方面,纳泡较微泡具有更灵活的可编辑能力,为气泡的功能开发提供了广泛的可能性。近年研究^[9]发现,纳米药物联合微泡可结合HIFU将药物递送至肿瘤部位,提高了药物进入靶向部位的效率,为脑深部肿瘤的药物治疗提供了更广阔的思路。总之,纳米药物联合超声穿透BBB递送药物可以安全、有效地治疗脑深部肿瘤,具有广阔临床应用前景,但是其相关研究仍处于动物实验阶段。

2. 热消融治疗脑肿瘤:关于HIFU在脑深部肿瘤方面的应用探索不仅限于开放BBB,利用其对病变组织进行热消融也是目前的研究热点。2001年,聚焦超声的第一项临床应用是切除乳腺纤维腺瘤,证实了HIFU消融肿瘤的可行性^[10]。该治疗方法主要利用超声波的热效应,其作用机制为超声波束在靶区聚焦后,超声波的能量首先转换成振动质点的动能,弹性质点相互摩擦后动能进一步转化为热能,焦点处肿瘤组织的瞬间温度可达65℃以上,使靶组织发生凝固性坏死并最终完全消融。HIFU作为一种非侵入性、无放射性的治疗方式,在治疗脑深部肿瘤方面具有巨大潜力,但其疗效因颅骨的存在而受到影响。McDannold等^[11]报道了3例不能手术的胶质母细胞瘤患者接受HIFU消融治疗的临床试验。尽管这是第一个成功地将超声束聚焦穿过完整头骨报道,但其使用的设备无法提供足够的功率以达到凝固性坏死的温度阈值。Ram等^[12]通过手术去除颅骨后,使用经MRI引导的HIFU治疗复发胶质母细胞瘤,由于聚焦不精确、超声波强度控制不佳等原因,出现了靶点外局灶性损伤和消融效果不明显等问题。尽管在脑肿瘤的消融方面表现不佳,但MRI引导的HIFU消融治疗特发性震颤已经广泛应用于临床。限制该消融系统临床应用的一个主要障碍是颅骨,其使得聚焦超声无法聚焦在脑组织深部。有学者^[13]指出可以

利用超声造影剂产生的空化效应增强组织消融,从而克服颅骨对超声穿透的限制。目前,最具希望的可能解决颅骨阻碍的方法是植入式超声透明颅骨窗,其是以一种低孔隙率陶瓷材料为基础的纳米级晶体结构,作为脑治疗的声窗来替代部分头盖骨,其将克服颅骨存在带来的障碍,有助于任何类型的聚焦超声治疗^[14]。随着材料学及医工交叉学科的不断发展与进步,超声有望在脑深部肿瘤的非手术治疗应用中发挥重要作用。

二、超声在脑深部肿瘤手术治疗中的应用进展

由于脑深部肿瘤发生及生长位置的特殊性,在手术切除过程中通常需要导航辅助系统以提高手术成功率,减少术中副损伤。在多种神经外科手术中导航系统中,超声以其快速、价廉、实时、准确、可重复性好的特点脱颖而出,在神经外科手术中主要起着病灶导航、脑移位监测、脑血流探测的作用。

(一) 病灶导航

目前,术中超声已广泛应用于我国多个神经外科中心。根据术前脑肿瘤相应的影像学可灵活选择合适的超声频率及探头,在肿瘤切除过程中对残余肿瘤探测的灵敏度可达87%^[15],对于发现脑内深部残余病灶具有较好的指导意义。在术中利用超声进行病灶导航时,最常用的超声检查方法有二维超声和三维超声,二者均可以直接与导航CT/MRI融合以提供更好的定向和肿瘤边界描绘,更准确地检测残余肿瘤^[16]。不同的是,三维超声检查由于探头无需在原位,使得术者可以自由进入手术区域,弥补了二维超声检查时视野受限的不足,并允许沿常规解剖平面进行多平面重建,更易于对脑深部肿瘤的定位和识别^[17]。一项前瞻性研究^[18]通过比较脑深部肿瘤手术中二维与三维超声导航的效果发现,二维超声的图像质量明显优于三维超声,但二维超声对术野的空间分辨能力低于三维超声。术中MRI在很长一段时间里被认为是脑深部肿瘤术中导航的金标准,其在病灶探测尤其是残余肿瘤探测方面优于术中超声^[19],但有研究^[20]发现术中超声在区分肿瘤、脑组织和水肿方面优于术中MRI。高级别胶质瘤实质成分超声表现为中、高强度回声,其回声因其有不同的坏死区域(中等、低回声)、囊肿(回声很低)、出血(回声多变)和瘤周水肿(高回声),通常表现为不均匀,而低级别胶质瘤回声较高级别胶质瘤实质部分回声稍低,且大多数情况下回声均匀,边界清楚^[21]。由于上述回声特点的存在,术中超声可以清晰辨别肿瘤多变的质地,而术中MRI却无法提供这些信息;且二者在对病灶定位准确性方面的差异很小,研究^[22]发现术中MRI指导下脑肿瘤总切除率为70%,术中超声的总切除率为60%。

超声弹性成像也可用于术中实时监测病灶位置,其通过组织的弹性和硬度区分正常组织与病理组织。依据是否需要外力造成组织形变可将其分为应变弹性成像和剪切波弹性成像。超声弹性成像目前已广泛应用于甲状腺、乳腺等外科手术^[23-24],在脑深部肿瘤手术中的应用尚处于初步探索阶段。Rey等^[25]研究阐述了脑深部肿瘤组织的应力/形变特点,证实了超声弹性成像在脑深部肿瘤手术中的适用性。Cepeda等^[26]首次将脑深部肿瘤的应变超声弹性图半定量化,提出了利用平均组织弹性这一概念来描述不同脑深部肿瘤类型,使得术中应用

超声弹性成像辨别肿瘤边界及范围成为可能。但目前尚无研究阐述脑深部肿瘤的硬度特性与其类型或恶性程度之间的关系。由于手术腔内液性空洞的存在及伪影等情况,超声弹性成像尚未广泛应用于临床脑深部肿瘤手术治疗。

(二)脑移位监测

在脑深部肿瘤的切除手术中,神经导航一直扮演着“领航员”的角色。其通过与术前 CT、MRI 等多模态的影像数据融合定位脑深部肿瘤^[27]。然而,脑移位被认为是目前神经导航的最大障碍,随着手术的进行,该导航系统的精度会逐渐下降,可能的情况包括打开硬脑膜释放脑脊液后、脑压板使用后、术中用药、病变切除后脑膨胀等。术中 MRI 虽然可以解决上述问题,但是其操作繁琐、费时,对医疗资源的配置要求也较高。除了一般的病变组织定位,术中超声还可以对实时发生的脑移位进行监测,操作简便、省时,真正做到实时、可重复,是目前评估脑移位的最优检查方法。Bastos 等^[28]研究指出,与指导最终切除范围相比,术中超声可能更适合监测切除过程。通过使用术中 MRI 进行最终切除范围的指导,综合两种成像方式的优势,可以精确指导整个肿瘤切除过程。术中超声提供了许多补充的术中信息,以帮助手术医师识别脑移位、选择安全的手术通道和实时指导切除范围。另外,如将术前影像学结果与术中二维超声、彩色多普勒超声相结合,利用生物力学材料构建患者大脑几何模型,模拟大脑的一些内在特征(形态学、软组织弹性、与相邻解剖结构的接触等),可以补偿外科手术中的实时脑移位,具有广阔的临床转化价值^[29]。

(三)脑血流探测

1. 超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)是在常规超声的基础上使用静脉注射的充气微泡作为造影剂,微泡与周围软组织相比具有高回声的特点^[30],通过对微血管的显影来突出病变组织与正常组织的差异,实时、动态、全程地显示组织的血流灌注情况。通常恶性程度较高的脑深部肿瘤如高级别胶质瘤在行 CEUS 时可显示出强烈的对比度增强,有助于通过对血管的检测判断病变切除术后的残余^[31]。在手术开始前应用 CEUS 可便于主刀医师掌握病变组织内的血流特点,初步明确病变的恶性程度,结合术中冰冻切片病理结果,以帮助术者制定手术决策。

2. 多普勒超声利用多普勒效应对运动的血流进行成像和参数测量,包括彩色多普勒超声和能量多普勒超声,其中彩色多普勒超声最为常用,其可在脑深部肿瘤手术打开硬脑膜前对病变血管情况进行观察,可以帮助术者定位肿瘤中的关键供血动脉和引流静脉,控制术中出血量,并避免术中损伤正常血管。研究^[32-34]证实,彩色多普勒超声在脑动静脉畸形、动脉瘤夹闭及脑血管搭桥手术中均具有重要作用,如辨别病变血管、探测动脉瘤的位置、辅助测量血流动力学参数以评价搭桥效果等。Liang 等^[35]研究表明,术中多普勒超声对于脑深部肿瘤手术中硬脑膜静脉窦及脑室深层引流静脉的保护效果良好,使患者免于术后发生脑静脉梗死的风险。上述研究表明了超声在脑深部肿瘤手术过程中对于动静脉的探测及保护的可靠性。但是,多普勒超声在组织深部受到叠加伪影的影响较大,对病变深部

的血流成像灵敏度会降低^[36]。

三、总结及展望

总之,超声在脑深部肿瘤治疗中的应用前景广阔,将为患者带来更好的治疗效果,改善其生活质量。然而,超声在成为脑深部肿瘤综合治疗过程中的常规方法之前,仍需要大量研究来解决其存在的问题:①脑深部肿瘤术中超声检查需在硬脑膜表面进行,不可避免地会受到骨窗大小限制,使得深部肿瘤探测欠佳。②超声结果的判读与医师的水平直接相关,尤其是在手术过程中^[37]。因此,构建一个有能力使用超声辅助治疗脑深部肿瘤的团队是必要的,这可能需要较长的学习时间。③无论是非手术应用还是手术中应用超声治疗脑深部肿瘤,均迫切需要新的声学耦合剂以提高消融的效率和准确性,以及减少术中超声检查的伪影。相信随着技术的不断进步和应用的深入,超声将充分发挥其无创、可重复的优点,成为脑深部肿瘤治疗中不可或缺的一部分。

参考文献

- [1] Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(5):381-406.
- [2] Li G, Yin C, Zhang C, et al. Spatial distribution of supratentorial diffuse gliomas: a retrospective study of 990 cases [J]. Front Oncol, 2023, 13:1098328.
- [3] Yang W, Cai Y, Chen J, et al. Epidemiological characteristics, clinical presentations, and prognoses of pediatric brain tumors: experiences of national center for children's health [J]. Front Oncol, 2023, 13:1067858.
- [4] Ahluwalia MS, Reardon DA, Abad AP, et al. Phase II a study of SurVaxM plus adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(7):1453-1465.
- [5] Hynynen K, McDannold N, Vykhodtseva N, et al. Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits [J]. Radiology, 2001, 220(3):640-646.
- [6] Hynynen K, McDannold N, Vykhodtseva N, et al. Non-invasive opening of BBB by focused ultrasound [J]. Acta Neurochir Suppl, 2003, 86:555-558.
- [7] Tu L, Liao Z, Luo Z, et al. Ultrasound-controlled drug release and drug activation for cancer therapy [J]. Exploration (Beijing), 2021, 1(3):20210023.
- [8] Zhou Y, Peng Z, Seven ES, et al. Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles [J]. J Control Release, 2018, 270:290-303.
- [9] Cheng CL, Chan MH, Feng SJ, et al. Long-term near-infrared signal tracking of the therapeutic changes of glioblastoma cells in brain tissue with ultrasound-guided persistent luminescent nanocomposites [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(5):6099-6108.
- [10] Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN, et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study [J]. Radiology, 2001, 219(1):176-185.
- [11] McDannold N, Clement GT, Black P, et al. Transcranial magnetic

- resonance imaging-guided focused ultrasound surgery of brain tumors: initial findings in 3 patients[J]. *Neurosurgery*, 2010, 66(2): 323-332.
- [12] Ram Z, Cohen ZR, Harnof S, et al. Magnetic resonance imaging-guided, high-intensity focused ultrasound for brain tumor therapy[J]. *Neurosurgery*, 2006, 9(5): 949-955.
- [13] Clark A, Bonilla S, Suo D, et al. Microbubble-enhanced heating: exploring the effect of microbubble concentration and pressure amplitude on high-intensity focused ultrasound treatments[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(8): 2296-2309.
- [14] Halaney DL, Jonak CR, Liu J, et al. Chronic brain imaging across a transparent nanocrystalline yttria-stabilized-zirconia cranial implant[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 659.
- [15] Hou Y, Li Y, Li Q, et al. Full-course resection control strategy in glioma surgery using both intraoperative ultrasound and intraoperative MRI[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 955807.
- [16] 胡星, 王涌, 吕仁华, 等. 超声-MRI融合导航技术在神经外科手术中价值的初步探讨[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2021, 27(3): 264-269.
- [17] Unsgård G, Lindseth F. 3D ultrasound-guided resection of low-grade gliomas: principles and clinical examples[J]. *Neurosurg Focus*, 2019, 47(6): E9.
- [18] Aleo D, Elshaer Z, Pfnür A, et al. Evaluation of a navigated 3D ultrasound integration for brain tumor surgery: first results of an ongoing prospective study[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(9): 6594-6609.
- [19] Gerganov VM, Samii A, Akbarian A, et al. Reliability of intraoperative high-resolution 2D ultrasound as an alternative to high-field strength MR imaging for tumor resection control: a prospective comparative study[J]. *J Neurosurg*, 2009, 111(3): 512-519.
- [20] Munkvold BKR, Bø HK, Jakola AS, et al. Tumor volume assessment in low-grade gliomas: a comparison of preoperative magnetic resonance imaging to coregistered intraoperative 3-dimensional ultrasound recordings[J]. *Neurosurgery*, 2018, 83(2): 288-296.
- [21] Dixon L, Lim A, Grech-Sollars M, et al. Intraoperative ultrasound in brain tumor surgery: a review and implementation guide[J]. *Neurosurg Rev*, 2022, 45(4): 2503-2515.
- [22] Mosteiro A, Di Somma A, Ramos PR, et al. Is intraoperative ultrasound more efficient than magnetic resonance in neurosurgical oncology? An exploratory cost-effectiveness analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1016264.
- [23] 郭凌娟, 谭志巍, 周洋, 等. 剪切波弹性成像是乳腺结节诊断和引导穿刺活检中的应用价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2022, 38(8): 851-854.
- [24] 任玲, 罗渝昆, 宋青, 等. 超声造影及弹性成像技术对超声造影无增强甲状腺结节良恶性的鉴别诊断价值[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2020, 17(6): 552-557.
- [25] Rey JA, Ewing JR, Sarntinoranont M. A computational model of glioma reveals opposing, stiffness-sensitive effects of leaky vasculature and tumor growth on tissue mechanical stress and porosity[J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2021, 20(5): 1981-2000.
- [26] Cepeda S, García-García S, Arrese I, et al. Advantages and limitations of intraoperative ultrasound strain elastography applied in brain tumor surgery: a single-center experience[J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2022, 22(5): 305-314.
- [27] 骆承章, 蒋敏杰, 吴小明, 等. 神经导航技术在颅脑肿瘤手术中的应用[J]. *中外医疗*, 2021, 40(22): 6-9.
- [28] Bastos DCA, Juvekar P, Tie Y, et al. Challenges and opportunities of intraoperative 3D ultrasound with neuronavigation in relation to intraoperative MRI[J]. *Front Oncol*, 2021, 11(1): 656519.
- [29] Li Z, Liu PX, Hou W. Modeling fibrous soft tissue dissection with elastic-plastic deformation for simulation of brain tumor removal[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2023, 232(1): 107420.
- [30] Ganau M, Ligarotti GK, Apostolopoulos V. Real-time intraoperative ultrasound in brain surgery: neuronavigation and use of contrast-enhanced image fusion[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2019, 9(3): 350-358.
- [31] Roder C, Stummer W, Coburger J, et al. Intraoperative MRI-guided resection is not superior to 5-Aminolevulinic Acid guidance in newly diagnosed glioblastoma: a prospective controlled multicenter clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(36): 5512-5523.
- [32] Della Pepa GM, Di Bonaventura R, Latour K, et al. Combined use of color doppler ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in the intraoperative armamentarium for arteriovenous malformation surgery[J]. *World Neurosurg*, 2021, 147: 150-156.
- [33] Akdemir H, Oktem IS, Tucer B, et al. Intraoperative microvascular Doppler sonography in aneurysm surgery[J]. *Minim Invasive Neurosurg*, 2006, 49(5): 312-316.
- [34] Cao L, Yuan X, Dong Y, et al. Multimodal evaluation of the bloodstream alteration before and after combined revascularization for Moyamoya disease[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1249914.
- [35] Liang B, Feng D, Lyon KA, et al. Intraoperative utilization of microvascular Doppler for the detection of intracranial venous structures during tumor resection—a technical note[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 88: 10-15.
- [36] Saß B, Pojskic M, Zivkovic D, et al. Utilizing intraoperative navigated 3D color Doppler ultrasound in glioma surgery[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 656020.
- [37] Šteňo A, Buvala J, Babková V, et al. Current limitations of intraoperative ultrasound in brain tumor surgery[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 659048.

(收稿日期: 2024-01-15)