

高强度聚焦超声在中晚期肝癌综合治疗中的应用现状

李 鹏^{1,2} 综述, 周丁华¹ 审校

(1. 中国人民解放军第二炮兵总医院, 北京 100088;

2. 山西医科大学研究生学院, 山西 太原 030001)

摘要: 肝癌是临床上常见的恶性肿瘤之一, 因其早期缺乏典型症状, 患者就诊时大多已处于中晚期, 手术切除已相当困难。对于不能手术切除的肝癌患者, 合理选择多种非手术治疗方法联合应用已成为中晚期肝癌主要的治疗策略。高强度聚焦超声(HIFU)作为近年来兴起的一种非侵入性局部治疗实体瘤的新技术, 以其无创、适形、可重复性的特点为肝癌的治疗提供了新的思路。本文就 HIFU 在中晚期肝癌综合治疗中的应用现状及前景予以综述。

关键词: 高强度聚焦超声; 肝肿瘤; 综合治疗

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)07-0518-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.07.B004

The Present Status on Application of High Intensity Focused Ultrasound in the Comprehensive Treatment for Advanced Hepatic Carcinoma

LI Peng^{1,2}, ZHOU Ding-hua¹

(1. The Second Artillery General Hospital of PLA, Beijing 100088, China; 2. Graduate Department of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: Liver cancer is one of the most common clinical malignant tumor, due to lack of the early clinical symptoms, the patients mostly is in the advanced stages and lost of the chance of tumor resection. Therefore, to those unresectable patients combination of non-surgical treatments has been a main treatment strategy for the patients with liver cancer in advanced stage. As a kind of non-invasive, conformal, repeatability and local treatment new technology for eliminating the solid tumor, HIFU provide new strategy for the treatment of liver cancer. In this paper, we review the clinical application status and prospect of HIFU in the comprehensive treatment for liver cancer.

Subject words: high intensity focused ultrasound (HIFU); liver neoplasms; comprehensive treatment

肝癌是临床上常见的恶性肿瘤之一, 我国每年有 11 万人死于肝癌, 其死亡率在消化系统恶性肿瘤中居第 3 位, 仅次于胃癌和食管癌, 且其发病率有逐年上升的趋势^[1]。由于肝癌起病隐匿, 临床上大部分肝癌患者就诊时已属中晚期。对于不能行手术切除的肝癌患者, 目前主要的治疗手段有介入、经皮肝穿瘤体内无水酒精注射(PEI)、放疗、化疗、射频消融(RFA)、免疫治疗以及近年来兴起的高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)等。

然而, 由于肝癌特殊的生物学特性及目前对其

认识的局限性, 任何一种单一的治疗模式所能达到的治疗效果都有限。综合各种治疗手段来提高肝癌的总体疗效已成为目前治疗中晚期不可切除肝癌的一种共识。其目的在于充分发挥各种治疗手段的优势, 避免其缺点, 协同作用, 获得单一治疗无法取得的疗效。HIFU 作为近年来兴起的一种非侵入性局部治疗恶性实体瘤的新技术, 以其无创、适形、可重复治疗的特点为肝癌的治疗提供了新的思路。

1 HIFU 治疗原理

HIFU 消融术是利用超声波良好的方向性、穿透

通讯作者: 周丁华, 主任医师, 博士生导师, 博士; 解放军第二炮兵总医院肝胆外科 B 区, 北京市西城区新街口外大街 16 号 (100088); E-mail: zhoudh@sina.com。

收稿日期: 2013-01-29; **修回日期:** 2013-03-21

性和可聚焦性,将体外发射的超声波聚焦于生物体内靶器官,在焦点区域形成瞬间高温,从而杀灭肿瘤组织达到定向治疗病变之目的^[2]。其作用机制主要有:①高温效应:瞬间(0.5~1.0s)使聚焦区内的温度升至 65℃~100℃,从而导致靶区内的组织出现不可逆转的凝固性坏死;②空化效应:HIFU 的声压幅值很大,且正负声压交替出现,负压期拉力把组织撕裂形成空化微泡并迅速增大;正压期空化微泡被压缩闭合。空化气泡因急剧压缩发生微爆炸,爆炸时产生的高温高压使肿瘤组织受到严重破坏;③机械效应:HIFU 可使受到超声作用的组织细胞高速来回振动,强烈变化的力学作用可以破坏靶区的细胞及其支持结构,使 DNA 大分子降解及酶变性等;④声化学效应;⑤破坏肿瘤滋养血管:可以破坏 2mm 以下的小血管,使肿瘤组织发生继发性缺血性坏死^[3];⑥对放疗有增敏效应^[4]。

2 综合治疗

2.1 介入联合 HIFU 治疗

根据美国 NCCN 癌症治疗指南,介入治疗已经被公认为是不可行手术切除的中晚期肝癌的首选治疗手段。它采用局部靶向药物灌注、肿瘤血管栓塞等方式集中杀灭肿瘤细胞,最大限度地降低肿瘤负荷,有效地改善了患者的生存质量,延长了生存时间,甚至可逆转部分患者肝癌分期^[5]。

以肝动脉化疗栓塞(TACE)为主的介入治疗已成为肝癌非手术治疗的常用方案。原发性肝癌以肝动脉供血为主,门静脉血供可部分参与,两种血供的多少及构成比例的不同存在个体差异。TACE 治疗后可能出现多种血液供应方式的改变如肿瘤血窦与肝窦直接相通、介入后侧枝循环建立、介入治疗本身的栓塞不全等,导致治疗后多数病灶内仍可见残存的肿瘤细胞,从而成为肿瘤转移、复发的根源。TACE 后肿瘤局部缺氧反馈性诱导的新生血管增生也是导致复发和转移的重要原因。手术切除标本的病理检测表明经 TACE 治疗后的大多数瘤灶周围仍有残存的成活肿瘤细胞^[6]。多次介入治疗虽可获得较好的远期疗效,但会加重肝硬化^[7]。因此,单纯介入治疗难以获得理想的临床收益。

HIFU 作为一种无创性肿瘤治疗技术,其主要是

通过高温效应导致局部靶组织出现凝固性坏死以及发挥一定的机体免疫调节功能来杀灭肿瘤细胞。然而,由于 HIFU 治疗靶区热沉积是影响 HIFU 疗效的主要因素,所以对于整体血供丰富的大肝癌或瘤体周边血液供应丰富的肝癌,由于其血液的快速流动使局部热丢失增加,降低热沉积而影响 HIFU 的治疗效率和效果。因此若能使瘤体内的血液灌注量下降就可减少热损失,有利于局部热沉积而可获得良好的消融效果。TACE 联合 HIFU 治疗肝癌,前者不仅可以减少肝癌的动脉血供,还可以通过其使用的碘油来改善声学环境,增加组织吸声能力和能量沉积,增加 HIFU 的效率和效果^[8]。金成兵等^[8]使用 TACE 联合 HIFU 治疗晚期肝癌 24 例,中位生存期 11.3 个月,6 个月和 1 年生存率为 80.4%和 42.9%,单纯 TACE 组分别为 13.2%和 0,差异显著。并且董宝玮等^[9]认为,HIFU 杀死癌细胞的同时,因其解除或缓解了肿瘤对机体免疫功能的抑制,提高宿主抗肿瘤免疫,而且 HIFU 可通过热效应和空化效应使肝癌细胞表面抗原决定簇暴露,增加肝癌细胞的抗原性,刺激宿主产生免疫应答,诱发抗肿瘤免疫。这样一来 HIFU 就能以较小的能量有效消融介入栓塞后残留的肿瘤,既减少了 HIFU 治疗的时间和风险,又提高了治疗效果。

2.2 精确放疗联合 HIFU 治疗

放疗是治疗恶性肿瘤的基本治疗手段之一,但肝脏对于放疗敏感性差、放射诱导的肝损害较大,因此肝癌患者较少进行常规放疗。随着现代精确放疗技术的迅速发展,如三维适形放疗(3D-CRT)、调强适形放疗(IMRT)和立体定向放疗(SRT)等的日益成熟及广泛应用,为采用放射手段治疗肝癌提供新的机会。

精确放疗是利用三维立体定向体架及体模和真空垫将患者固定在三维适形治疗床上对肿瘤进行充分固定,然后在螺旋 CT 上进行精确的三维立体定向定位,从而最大限度地保证将所有的射线都集中在肿瘤上面,减少误差,避免射线对正常组织的损伤。其在提高肿瘤照射剂量的同时,也能增加局部控制率。以其中的三维适形治疗为例,它采用共面或非共面、多角度、聚焦式照射的方式,使得照射野高剂量区分布的形状在三维方向上与靶区形状相一致,根据肿瘤的立体形状设置 3~6 个点对肿瘤组织进

行全方位的“攻击”。3D-CRT 作为现代放疗技术的一种,也遵循血供丰富、细胞增殖活跃的肿瘤对放疗更加敏感这一放射生物学原则。事实上,实体肿瘤的中央区域其血液灌注情况、细胞增殖速度等指标相对肿瘤周边区域均有下降,使得该区域易产生放射耐受而造成病灶残留。此外, G_0 期细胞的放射抗拒性、亚致死损伤的修复以及剂量—分次—效应关系尚不明确等因素都会限制单一精确放疗的治疗效果。HIFU 作为一种热消融技术,其短时间(0.5~1s)内产生的高温效应对放疗敏感或不敏感的肿瘤均有良好的杀灭作用,具有非选择性灭活的特性。对于肿瘤周边血液供应丰富部位的肿瘤组织,3D-CRT 不仅可以有效将其杀灭,而且可使其血管内皮损害引起血栓形成,血管闭塞,有利于 HIFU 在该部位的热沉积而获得进一步的有效消融。因此,3D-CRT 联合 HIFU 可能具有协同增效作用。金成兵等^[10]使用 HIFU 联合立体定向放疗治疗肝脏恶性肿瘤 21 例 34 个病灶,先经立体定向放疗后再行 HIFU 治疗后 2 周 MRI 显示 23 个病灶(67.6%)完整消融,7 个消融体积百分比 $\geq 80\%$,4 个消融体积百分比 $< 80\%$,提示二者联合治疗能有效杀灭肝脏肿瘤。

2.3 经皮肝穿刺瘤内注射无水乙醇(PEI)联合 HIFU 治疗

PEI 主要是利用高浓度乙醇渗透肿瘤组织可引起肿瘤细胞及其血管内皮细胞脱水、坏死和血小板聚集而使肿瘤内部的微血管栓塞、蛋白凝固,继而引起癌组织缺血、变性、坏死,尤其适合于小肝癌的治疗。对于较大的非均质肝癌,由于肿瘤组织多为实质性,且癌组织内常有纤维分隔,阻碍了乙醇在肿瘤内弥散,同时富血供大肝癌的血流冲淡乙醇,降低其毒性作用,使得大肝癌单纯应用无水乙醇效果差。Omata 等^[11]按照肝癌 3-3 分型原则(即直径 3cm,结节数量 3 个)对 410 例肝细胞癌患者(其中肝癌直径 ≤ 3 cm、结节数量 ≤ 3 的患者 250 例,肝癌直径 > 3 cm、结节数量 > 3 的患者 160 例)行 PEI 后其 3、5、7 年的生存率进行对比,前者 3、5、7 年的生存率均明显高于后者。单行 PEI 的缺点是对于较大、数量较多的非均质肝癌往往灭活肿瘤范围有限,而且 PEI 疗程较长,需反复多次注射,大量无水乙醇逸入肝实质可造成累积性肝功能损害。

PEI 联合 HIFU 治疗可以优势互补,HIFU 消融

肿瘤实质的同时破坏了瘤体内的纤维间隔,使乙醇在肿瘤组织内易于扩散,有利于瘤灶的充分破坏。与此同时也减少了无水乙醇的用量,降低了肝功能损害的发生率。海军等^[12]研究表明,HIFU 联合无水乙醇治疗肝癌在生存期评价方面明显优于单纯 TACE 或 PEI。

2.4 HIFU 消融与手术切除

肝切除术目前仍是原发性肝癌的首选治疗方法,手术治疗小肝癌的 5 年生存率达 50%~60%,但手术切除存在的主要问题是切除率低,术后复发率高,其远期疗效仍不能令人满意,对于晚期肝癌及全身状态差的患者更是无能为力。近年来随着人们对疾病认识的不断深入,提出了先采用非手术治疗使肝癌患者的瘤灶明显缩小,后再行二期切除,以期减少术中、术后出血、肝衰等并发症,提高切除率、降低术后复发率。目前比较明确的能使肿瘤缩小的方法有 TACE、HIFU、射频消融、冷冻治疗等。HIFU 作为一种无创的局部热消融技术显然更适合作为肝癌术前的辅助治疗。对于可行一期切除的肝癌患者,也可先行 HIFU 治疗,使肿瘤缩小、肿瘤周围水肿带形成、大血管周边肿瘤有效消融等均可减少术中、术后出血,降低手术难度,并降低肝脏衰竭的发生率。对于不能行一期切除的巨大肝癌患者或中晚期患者,可先行 HIFU 治疗减瘤,部分患者若肝功能无明显恶化,无明显黄疸、腹水、凝血功能障碍等症状,甚至可以重获手术切除的机会。而可手术切除的中晚期原发性肝癌患者术后长期生存率显著高于非手术或姑息治疗者^[13]。

2.5 中医药治疗联合 HIFU

祖国医学认为肝癌属“积聚”、“鼓胀”、“黄疸”等范畴。症状主要为热毒炽盛、瘀血凝滞等症候,如肝大、局部肿块、灼热疼痛、便秘、舌苔黄腻等^[14]。中医学认为肝癌为正虚邪实、虚实夹杂之证。中医治疗肝癌一般采用清热解毒、活血化瘀、健脾益气之法。清热解毒中药控制和消除癌肿周围炎症的同时增强机体抗肿瘤免疫反应,提高机体免疫细胞和免疫因子的活性来发挥抑癌和抗肿瘤转移作用。此外,研究已证实肿瘤患者血液多呈高凝状态,活血化瘀中药可阻滞凝集,改善血循环,使癌细胞暴露出来从而受到机体免疫系统的攻击。已广泛应用于临床的中药制剂如鸦胆子油、槐耳颗粒、复方苦参注射液等多具有

直接杀伤癌细胞、抑制癌细胞增殖、调节免疫功能等作用。

中医药治疗适合于肝癌的早、中、晚各期,可以与临床各种治疗手段相结合,且中药不良反应小,起效缓和,作用持久,适合肝癌患者长期服用。中药结合 HIFU 治疗这种全身加局部的治疗策略无论是从安全性、有效性方面,还是治疗模式方面都得到了一定的科学论证。Yang 等^[15]观察到 HIFU 消融肿瘤引起原发灶消退的同时,远处转移灶也会发生消退,认为 HIFU 通过调节免疫功能发挥效应。马春曦等^[16]通过观察艾迪注射液(由斑蝥、人参、黄芪、刺五加等中药提取的注射液)联合 HIFU 治疗原发性肝癌的研究也证实了二者联合治疗肝癌的有效性及协同作用。

2.6 HIFU 联合生物免疫治疗

20 世纪 80 年代初,随着 DNA 重组技术的迅速发展,生物免疫技术开始进入临床并用于治疗肿瘤,从而成为继手术、放疗、化疗之后的第 4 种肿瘤治疗模式。它通过诱导机体主动免疫或过继性免疫来重新调整被肿瘤破坏的机体免疫平衡,使癌症患者的免疫功能得到恢复,增强人体对癌症的防御能力;也可以通过基因干预、分子靶向、生长刺激等多种生物调节机制来调整多种生物反应和生物信息传导,达到控制肿瘤生长的目的。HIFU 作为一种体外热消融技术在有效消融局部病灶同时或序贯行生物免疫治疗可进一步清除隐匿的个体肿瘤细胞,降低甚至防止肿瘤复发和转移,增强患者免疫力,提高患者生存质量。

3 展 望

手术切除仍然是目前治疗肝癌的首选方法,但对于大部分不适合行手术切除的中晚期肝癌患者,有赖于多种方法综合、序贯、个体化治疗来提高肝癌治疗的总体疗效。而 HIFU 可对任意大小和形状的实体肿瘤实施有效消融,并具有无辐射损伤、可多次重复治疗等优势,且可以与临床上各种治疗手段相结合,广泛参与肝癌甚至其他实体瘤的治疗。国内外有相应的动物实验和临床应用 HIFU 技术治疗多种恶性实体肿瘤的研究已证实其有效性、安全性及可行性^[17-19]。然而,目前 HIFU 在临床应用中还处于起

步阶段,有许多技术难题如超声剂量学、组织内精确无创测温、机载影像设备的高清成像等技术仍有待进一步突破,治疗方案、治疗的安全性监测、疗效评价等理论体系也需进一步的建立与完善。

参考文献:

- [1] Lu ZY,Zhong NS. Internal medicine[M]. 7th edition. Beijing: People's Medical Publishing House,2008.457-462. [陆再英,钟南山.内科学[M].第 7 版.北京:人民卫生出版社,2008.457-462.]
- [2] Wu F,Chen WZ,Bai J,et al. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol,2001,27(8):1099-1106.
- [3] Kennedy JE,Ter Haar GR,Cranston D,et al. High intensity focused ultrasound: surgery of the future?[J]. Br J Radiol,2003,76(909):590-599.
- [4] Zhang Y,Mao WM. High intensity focused ultrasound in treatment for pancreatic cancer[J]. Journal of Chinese Oncology,2008,14(11):951-953. [张宇,毛伟敏. 高强度聚焦超声及其在胰腺癌中的治疗[J]. 肿瘤学杂志,2008,14(11): 951-953.]
- [5] Dang YZ,Lu WL,Wu FW,et al. The clinical analysis of high intensity focused ultrasound combined with transcatheter arterial chemoembolization therapy in primary hepatic carcinoma[J]. Journal of Cancer Control and Treatment,2009,22(1):42-48. [党亚正,陆婉玲,吴发伟,等. 高强度聚焦超声联合经导管动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的临床分析[J]. 肿瘤预防与治疗,2009,22(1):42-48.]
- [6] Yan BC,Hart JA. Recent development in liver pathology [J]. Arch Pathol Lab Med,2009,133(7):1078-1086.
- [7] Xu F,Wang YT,Shi ZH,et al. The effect of repeated transcatheter arterial chemoembolization in the treatment for patients with primary liver cancer and its impact on patient's liver function[J]. Journal of Chinese Oncology,2011,17(11):850-853. [许飞,王永涛,史仲华,等. 多次肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌的疗效及对肝功能的影响[J]. 肿瘤学杂志,2011,17(11):850-853.]
- [8] Jin CB,Wu F,Wang ZB,et al. High intensity focused ultrasound therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Journal of Oncology,2003,25(4):401-403. [金成兵,伍烽,王智彪,等. 高强度聚焦超声联合动脉栓塞化疗治疗晚期肝癌的初步临床研究[J]. 中华肿瘤杂志,2003,25(4):401-403.]

- [9] Dong BW, Liang P. Thermal ablation therapy of tumor: current status and development[J]. National Medical Journal of China, 2006, 86(12):793-796. [董宝玮, 梁萍. 肿瘤热消融治疗: 现状和展望[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(12):793-796.]
- [10] Jin CB, Ran LF, Yang W, et al. High intensity focused ultrasound following stereotactic radiotherapy for malignant tumors of liver: primary clinical observation[J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2011, 27(7):659-662. [金成兵, 冉立峰, 杨炜, 等. HIFU 联合立体定向放疗治疗肝脏恶性肿瘤的初步临床观察[J]. 中国超声医学杂志, 2011, 27(7):659-662.]
- [11] Omata M, Tateishi R, Yoshida H, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation[J]. Gastroenterology, 2004, 127(5 Suppl 1):S159-S166.
- [12] Hai J, Xia F. A review on intratumoral injection therapy of liver cancer with PTCD[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2009, 13(2):29-32. [海军, 夏锋. 经皮经肝穿刺肝癌瘤内注射治疗研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(2):29-32.]
- [13] Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnosis, management, and treatment of Hepatocellular Carcinoma (2011) [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2011, 27(11):1172. [中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(11):1172.]
- [14] Yang JK. Modern TCM Oncology[M]. 1st edition. Shanghai: Publishing House of Shanghai University of TCM, 2004. 312. [杨金坤. 现代中医肿瘤学[M]. 第1版. 上海: 上海中医药大学出版社, 2004. 312.]
- [15] Yang R, Sanghvi NT, Rescorla FJ, et al. Liver cancer ablation with extracorporeal high intensity focused ultrasound [J]. Eur Urol, 1993, 23 Suppl 1:17-23.
- [16] Ma CX, Peng GL, Deng L, et al. Aidi injection combined with high intensity focused ultrasound in primary hepatic carcinoma[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2012, 21(3):241-243. [马春曦, 彭国林, 邓兰, 等. 艾迪注射液联合高强度聚焦超声治疗原发性肝癌[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(3):241-243.]
- [17] Li YY, Sha WH, Zhou YJ, et al. Short and long term efficacy of high intensity focused ultrasound therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(12):2148-2154.
- [18] Bi JP, Zhou DH, Zhang JH. The short-term curative observation of high intensity focused ultrasound therapy in advanced pancreatic cancer [J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2012, 18(9):727-728. [毕京鹏, 周丁华, 张建华. 高强度聚焦超声治疗晚期胰腺癌的近期临床观察[J]. 中华肝胆外科杂志, 2012, 18(9):727-728.]
- [19] Liu CX, Gao XS, Xiong LL, et al. Assessment of injury to the pancreas, the abdominal tissues and organs of swine in vivo by high intensity focused ultrasound combined with radiotherapy[J]. Chinese Journal of Medical Ultrasound (Electronic Edition), 2010, 7(12):31-34. [刘朝兴, 高献书, 熊六林, 等. 高强度聚焦超声联合放射治疗对猪胰腺及超声声窗组织与脏器损伤作用的观察研究[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2010, 7(12):31-34.]

庆祝浙江省肿瘤医院建院 50 周年系列学术活动

2013 杭州国际肿瘤论坛预告

(Hangzhou International Symposium of Oncology, HISO)

庆祝浙江省肿瘤医院建院 50 周年系列学术活动——2013 杭州国际肿瘤论坛将于 2013 年 10 月 22~23 日在杭州召开。该论坛由浙江省肿瘤医院主办, 浙江省肿瘤诊治质控中心、浙江省肿瘤防治办公室、肿瘤学杂志协办。

论坛将以“追求学术共识·提高临床水平”为主题, 交流肿瘤防治和基础研究方面取得的新成就, 传递国内外肿瘤学研究的最新进展, 对肿瘤学热点问题进行深入讨论和经验交流。

美国 M.D. Anderson 癌症中心和 Moffitt 癌症中心的肿瘤学专家及国内肿瘤学研究专家将应邀出席本次论坛并发表主旨演讲, 分享肿瘤学研究的最新成果并同与会代表探讨肿瘤学研究的发展方向。敬请关注!