

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.11.003

◆ 聚焦超声消融研究专题 ◆

## 专家简介



张 炼

张炼,重庆医科大学教授,重庆市子宫良性疾病微创治疗研究中心主任,重庆海扶医院院长。1987年毕业于重庆医科大学,1998年赴美国加州大学圣地亚哥分校(UCSD)留学,2004年回国后在重庆医科大学工作。担任中国医师协会微创医学专业委员会常委,国际微创医学会秘书长,超声治疗及生物效应委员会聚焦超声学组副组长,中华预防医学会生殖健康分会委员,《International Journal of Hyperthermia》编委。

研究方向及兴趣涉及分子生物学、分子遗传学、肿瘤学等多个学科。领导多个高强度聚焦超声项目的研发及临床应用工作,参与或主持多项科技部研究课题,2009年获重庆市科学技术进步奖一等奖,2010年获国家科技进步奖二等奖。已在《Circulation》《Journal of Clinical Investigation》《Radiology》《European Radiology》《European Journal of Radiology》《AJR》《American Journal of Roentgenology》《Gastroenterology》《Medicine》《Ultrasonics》《Int J Hyperthermia》《Cardiovasc Intervent Radiol》《Int J Gynaecol Obstet》《中华妇产科杂志》《中国医学前沿杂志》等国际国内优秀期刊发表论文 90 余篇,SCI 收录 70 余篇,单篇最高影响因子 16.915。

研究方向及兴趣涉及分子生物学、分子遗传学、肿瘤学等多个学科。领导多个高强度聚焦超声项目的研发及临床应用工作,参与或主持多项科技部研究课题,2009年获重庆市科学技术进步奖一等奖,2010年获国家科技进步奖二等奖。已在《Circulation》《Journal of Clinical Investigation》《Radiology》《European Radiology》《European Journal of Radiology》《AJR》《American Journal of Roentgenology》《Gastroenterology》《Medicine》《Ultrasonics》《Int J Hyperthermia》《Cardiovasc Intervent Radiol》《Int J Gynaecol Obstet》《中华妇产科杂志》《中国医学前沿杂志》等国际国内优秀期刊发表论文 90 余篇,SCI 收录 70 余篇,单篇最高影响因子 16.915。

# 肝癌的聚焦超声消融治疗

王健<sup>1,2</sup>,张炼<sup>2,3</sup>

(1. 重庆海扶医院肿瘤科,重庆 401121; 2. 重庆医科大学生物医学工程学院; 3. 超声医学工程国家重点实验室,重庆 400016)

**【摘要】** 肝癌指发生于肝脏的恶性侵袭性肿瘤,包括原发性肝癌和转移性肝癌,是常见的严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一。手术、介入栓塞和局部消融是三大常见的治疗方法。在这些治疗方法中,聚焦超声消融手术(FUAS),即高强度聚焦超声(HIFU)消融是唯一的非侵入性治疗技术。FUAS既可以用于肝癌的姑息性治疗,也可以用于肝癌的根治性治疗,对位于困难位置的病灶,FUAS治疗具有独特优势。

**【关键词】** 高强度聚焦超声;原发性肝癌;转移性肝癌;介入栓塞

**【中图分类号】** R735.7 **【文献标志码】** A

肝癌是指发生于肝脏的恶性侵袭性肿瘤,包括原发性肝癌和转移性肝癌。原发性肝癌以肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)为多见,是全球癌症死亡的第三大原因,每年约有 83 万例死亡,5 年生存率仅为 18%<sup>[1]</sup>。转移肝癌的真实发病率目前尚不明确,但对大多数常见的恶性肿瘤而言,如消化道恶性肿瘤、乳腺癌和前列腺癌等,肝脏是最常受累及的器官<sup>[2]</sup>。转移性肝癌比原发性肝癌更常见<sup>[3]</sup>。

目前,手术仍是 HCC 治疗的首选方法。由于 HCC 早期常无症状或症状不典型,当患者因出现症状就诊时多数都已是中晚期,已无手术机会。采用综合治疗方法使不能切除的肝癌病灶缩小,为再次手术创造条件,是目前治疗大肝癌的主要原则和策

略。综合治疗主要为不同治疗方法的联合序贯应用,也可为一类治疗方法的不同治疗剂量的联合与序贯应用,包括局部治疗和全身治疗。局部治疗方法主要有经动脉介入栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TAE)、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、微波(microwave ablation, MWA)、瘤块内酒精注射(percutaneous ethanol injection, PEI)等。这些方法已成为 HCC 非手术治疗领域中值得重视的新技术。转移性肝癌常采用化疗和手术治疗,但仅极少数患者有接受手术治疗的机会。近年采用 RFA 及 MWA 等局部治疗措施治疗转移性肝癌,也取得了一定的疗效,但仅局限于对小的转移病灶。对大的转移性肝癌病灶,经动脉介入栓塞化疗(tran-

scatheter arterial chemoembolization, TACE) 也是普遍采用的治疗方法。但目前的治疗方法, 无论是对原发性肝癌或转移性肝癌, 都存在局限性, 必须探索新的治疗方法。

聚焦超声消融手术 (focused ultrasound ablation surgery, FUAS), 即高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 消融是一种非侵入性的肿瘤治疗技术, 治疗区内能量分布均匀, 因而能完全破坏靶区内肿瘤细胞。大量基础研究结果为 FUAS 的临床应用提供了依据, 通过 FUAS 治疗后的影像学和组织学检查也证明了 FUAS 使靶区内肝癌组织出现凝固性坏死, 肝癌细胞有不可逆性损伤的特征性变化。电镜下肿瘤细胞结构模糊, 胞浆内出现小泡样结构, 细胞器结构消失, 质膜、核膜失去连续性, 核碎裂、核溶解明显。

FUAS 治疗肝癌的临床研究是由重庆医科大学率先开展的, 已取得了令人兴奋的结果。FUAS 既可以用于肝癌的姑息性治疗, 也可用于肝癌的根治性治疗。在治疗肝癌的众多方法中, FUAS 在治疗靠近肝脏大血管、胆囊、膈顶等困难位置的病灶方面具有独特的优势。临床研究证据显示, 对于没有手术机会的中晚期肝癌, 在经 TAE/TACE 治疗后病灶往往都有残留, 结合 FUAS 治疗, 患者在生存期和生活质量方面均可获益。

## 1 FUAS 的治疗原理及发展历程

FUAS 治疗肝癌的原理是利用超声波在人体的良好穿透性, 将在体外由特定频率换能器产生的超声波聚焦在体内病灶靶点, 通过将超声波的机械效应转化为热效应, 当靶点的温度升高到 60 °C 以上, 致病灶组织产生凝固性坏死。FUAS 治疗在影像监控下进行, 通过移动焦点, 选择性消融病灶, 从而实现无创“热切除”肿瘤。

这项技术的概念由 Lynn 等<sup>[4]</sup>在上个世纪的 40 年代首先提出。Fry 等<sup>[5]</sup>通过动物实验验证了这项技术实现的可能性。但是, 由于当时缺乏有效的监控影像技术, FUAS 在相当长一段时间并未得到发展。直到上个世纪的 80 年代, 随着诊断影像技术的进步, 这项非侵入性治疗技术再次引起了全世界的关注。1988 年, 王智彪教授开始从事这个领域的研究并首次提出了生物学焦域的概念<sup>[6]</sup>。经过 10 年的基础研究, 该技术于 1997 年首次用于临床。目前, 市场上有磁共振 (MRI) 和超声 (US) 引导两类 FUAS 治疗设备。MRI 监控聚焦超声手术 (magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery, MRgFUS) 设备于 2004 年由美国食品和药物管理局 (food and drug administration, FDA) 批准用于子宫肌瘤的治疗<sup>[7]</sup>, 但由于治疗效率较低, 在实体肿瘤的

治疗中应用较少, 目前使用 MRgFUS 治疗神经系统疾病是研究的热点<sup>[8]</sup>。与 MRgFUS 不同, 超声监控的聚焦超声消融手术 (ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound, USgHIFU) 设备的临床适应证更广, 已广泛用于肝脏肿瘤、胰腺肿瘤、骨肿瘤、软组织肿瘤、子宫和前列腺等部位肿瘤及良性疾病的治疗<sup>[9]</sup>。

## 2 小肝癌的 FUAS 治疗

手术仍是目前治疗小肝癌的首选治疗方法。但手术创伤大, 即使在接受手术的早期小 HCC (< 3 cm) 患者中, 5 年生存率也不令人满意 (47% ~ 53%)<sup>[10]</sup>。最近, 欧洲肝脏协会 (EASL) 临床实践指南建议对不适合手术的 BCLC0 期或 A 期肝癌进行消融治疗, 局部消融已被提议作为 < 3 cm 的 HCC 的一线疗法<sup>[11]</sup>。

FUAS 用于肝癌的治疗始于本世纪初, 伍烽等<sup>[12]</sup>进行的病理研究显示在经过 HIFU 治疗后 2 周接受手术的一组小肝癌患者的病灶内部肿瘤细胞被有效破坏, 在 HIFU 治疗区域, 观察到不可逆的细胞死亡 (核固缩、碎片和溶解)。Ng 等<sup>[13]</sup>采用 FUAS 治疗了无法手术切除病灶的肝癌患者 49 例, 肿瘤平均直径 2.2 cm, 单次 FUAS 治疗后, 病灶完全消融率为 82.4%, 术后 1 年、3 年的累计生存率分别为 87.7% 和 62.4%。进一步分析显示, 肿瘤直径 > 3 cm 是影响完全消融的主要因素, 肝功能 Child-Pugh 分级是影响预后的独立因素<sup>[14]</sup>。FUAS 与 RFA 在治疗手术后复发性 HCC 的对照研究显示: 两组患者的近期及远期疗效没有统计学差异<sup>[14-15]</sup>。尽管目前 FUAS 治疗小肝癌的研究不多, 但初步结果表明 HIFU 是治疗小 HCC 的有效方法。对肝功能失代偿的晚期肝硬化合并大量腹水的小 HCC 患者, FUAS 是一种创伤更小的选择, 也可以进行潜在的根治性消融。FUAS 在中华人民共和国国家卫生健康委员会医管局发布的原发性肝癌指南 (2019 年版) 中已被视为关键的消融治疗手段<sup>[16]</sup>。欧洲肝脏研究协会 (European association for the study of the liver, EASL) 的临床实践指南也将 FUAS 描述为一种新的小肝癌消融策略, 是 RFA 的有效替代治疗方法<sup>[17]</sup>。见图 1。

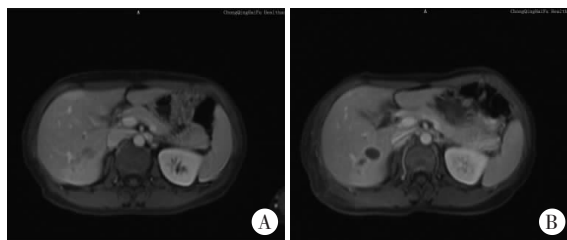


图 1 小 HCC 的 FUAS 治疗

A. 治疗前增强 MRI 显示肝右叶病灶, 病灶有强化; B. 治疗后增强 MRI 显示病灶被完整消融, 病灶内部无强化。

### 3 中晚期肝癌的 FUAS 治疗

肝癌诊断明确时,大约只有 20% 的患者有手术机会<sup>[18]</sup>。对于没有手术机会的中晚期肝癌,非手术局部治疗具有重要价值。TACE 一直以来广泛用于治疗肝功能良好和不能手术切除的中晚期肝癌患者。众所周知,HCC 病灶主要由肝动脉供血,但 TACE 阻断肝动脉后,门静脉血供可呈代偿性增加,肝动脉的分支本身与门静脉分支形成广泛的交通支,导致 TACE 不能完全阻断病灶血供,常导致 HCC 复发<sup>[19]</sup>。RFA 和 MWA 对病灶 < 3 cm 的肝癌效果显著,但不适合大的 HCC 的治疗。而 HIFU 能够实形消融病灶,没有 RFA 和 MWA 的局限。2004 年, Wu 等<sup>[20]</sup>报道了采用 FUAS 治疗的 55 例伴有肝硬化的中晚期肝癌患者的治疗结果,病灶大小中位数为 8.1 cm(范围:4 ~ 14 cm),FUAS 治疗时没有严重并发症发生,治疗后 6、12 和 18 个月的总生存率分别为 86.1%、61.5% 和 35.3%。表明 FUAS 治疗大 HCC 是可行的,也是安全有效的。但由于 HCC 血供丰富,且肋骨对超声波的穿透有一定遮挡,特别是肋间隙狭窄的患者,对焦点处的能量沉积影响更大。因此,单独应用 FUAS 治疗时需要投放较多能量,治疗时间长,增加发生并发症的风险。

单独使用 TACE 治疗 HCC,肿瘤完全坏死率较低,通常需要 2 ~ 6 次 TACE。另外,由于化疗药物的毒副作用,反复 TACE 往往会加重肝硬化,引起严重的并发症。因此,将 TACE 和 FUAS 消融结合起来,TACE 阻断血液供应可减少 FUAS 治疗中因血供丰富导致的“散热”效应,可以显著降低 FUAS 治疗中辐照能量的需求,使肿瘤组织更容易发生凝固性坏死<sup>[21]</sup>。因此,TACE 后结合 FUAS 治疗,患者获益更大。Li 等<sup>[22]</sup>报道了 HIFU 联合 TACE 与单独 TACE 治疗大 HCC 的对照研究,联合组的完全缓解率(CRR)为 27.3%,部分缓解率(PRR)为 45.5%,高于对照组。术后 1、2、3、5 年累计生存率的对比结果分别是:72.7% vs. 47.2%、50.0% vs. 16.7%、31.8% vs. 16.7%、11.4% vs. 2.8%,显示 FUAS 联合 TACE 的疗效优于单独 TACE 治疗。因此,在临床实践中,对于无手术机会或没有其他治疗方案的中晚期 HCC 患者,提倡使用 TACE 联合 FUAS 治疗,而不是连续多次 TACE。见图 2。

### 4 肝脏特殊部位病灶的 FUAS 治疗

由于 RFA、MWA 等常用的肿瘤热消融治疗方法需要穿刺,如病灶邻近膈肌、胃、肠、肝内大血管、胆管和胆囊等中空结构,进行 RFA、MWA 治疗时容易损伤这些重要结构<sup>[23]</sup>。因此,HCC 距离以上结

构 1 cm 以内,进行 RFA、MWA 治疗非常困难。而 FUAS 在超声实时监控下进行,不用穿刺,可以充分发挥其治疗焦点小、能够精确控制、适形消融治疗等优势,实现安全有效消融病灶。

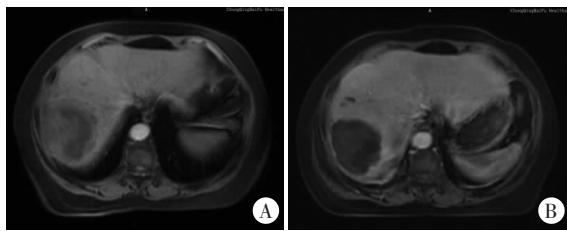


图 2 中晚期肝癌的 FUAS 治疗

A. 增强 MRI 显示大 HCC 行 TACE 后病灶内部有坏死,但部分强化提示病灶内有残留,坏死不完全;B. FUAS 治疗后,病灶被完全消融,无强化。

对于肝脏膈顶部位的病灶,可常规采用右侧胸膜腔注入生理盐水推挤肺组织以建立良好的声通道,胸膜腔的生理盐水对周围结构有保护作用,FUAS 治疗不会对临近的膈肌、肺或胸膜等组织造成损伤<sup>[24]</sup>。对于左肝的病灶,在治疗前严格肠道饮食准备,治疗前插入胃管,经胃管滴注生理盐水以保护胃,治疗过程中可定时抽取胃液,实时了解患者胃肠道情况。

对于靠近肝脏大血管的病灶,由于血管内快速流动的血液存在“热沉降效应”,避免治疗对血管壁造成热损伤,而 FUAS 又可通过消融时间的累积使焦点处靶组织产生坏死。我们采用 FUAS 治疗了 39 例病灶位于血管旁的 HCC 患者,肿瘤与主要血管(下腔静脉、肝静脉主干分支或门静脉及其分支)之间的距离小于 1 cm。治疗的 42 个病灶的平均直径为  $7.36 \pm 4.25$  cm(范围为 1.5 ~ 22 cm),治疗均一次性完成,首次治疗后,21 个病灶完全消融,余下的 21 个病灶消融超过 50% 肿瘤体积。平均随访  $23.8 \pm 17.2$  个月后,未发现任何受试者出现血管损伤。短期和长期随访结果表明,FUAS 可以安全地用于消融靠近肝脏主要血管的肿瘤<sup>[25]</sup>。基于目前的证据,FUAS 是一种很有前途的治疗肝癌的方法,对位于“困难位置”的肝癌病灶,FUAS 具有独特的优势<sup>[26]</sup>。

### 5 转移性肝癌的 FUAS 治疗

与 HCC 不同,转移性肝癌病灶主要由门静脉分支供血,尤其是结直肠癌肝转移病灶表现最为明显,导致 TACE 治疗效果不佳<sup>[27]</sup>。但也正是由于这一特性,转移性肝癌对 FUAS 消融治疗敏感。由于转移性肝癌是门静脉供血为主,血流速度相对缓慢,“热沉降效应”不明显,投放到病灶组织内的能量更容易沉积,故转移性肝癌对 FUAS 需要的治疗能量及辐照时间均明显低于 HCC<sup>[28]</sup>。

研究<sup>[29]</sup>显示:转移性肝癌在 FUAS 消融治疗后,其客观缓解率和疾病控制率分别为 63.7% 和 81.2%,中位生存期 25 个月,2 年生存率为 77.8%。进一步分析显示影响 FUAS 治疗转移性肝癌疗效的因素是多样性的,但 FUAS 治疗后身体对肿瘤的负荷有明显缓解,实际生存率长于预估生存期,表明 FUAS 治疗对转移性肝癌是安全有效的。

由于转移性肝癌病因的多重性,预后与原发肿瘤有关,多种因素都可能影响转移性肝癌患者的预后,因 FUAS 治疗转移性肝癌的临床研究较少,其远期疗效还有待进一步验证。

## 6 FUAS 治疗肝癌的不良反应及并发症

FUAS 治疗肝癌的不良反应包括术后乏力、低热、局部疼痛等。根据 SIR 分级标准,绝大多数为 A 级,为自限性轻度不良反应,无需特殊处理<sup>[30]</sup>。

另一类是 FUAS 特有的并发症,包括皮肤损伤、迟发性肋骨病理性骨折等<sup>[21,31]</sup>。Chen 等<sup>[32]</sup>报道 FUAS 治疗后,皮肤损伤的发生率 2.78%,未观察到肝功能衰竭、消化道出血、肿瘤破裂出血等严重不良事件发生。随着技术的不断进步和治疗方案的不断改进、优化,严重并发症的发生率已进一步降低。

## 参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209 - 249.

[2] Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma[J]. Cancer, 2006, 106(7): 1624 - 1633.

[3] Runggay H, Ferlay J, de Martel C, et al. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype [J]. European Journal of Cancer, 2022, 161: 108 - 118.

[4] Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ, et al. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology [J]. The Journal of General Physiology, 1942, 26(2): 179 - 193.

[5] Fry WJ, Mosberg WH Jr, Barnard JW, et al. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound [J]. Journal of Neurosurgery, 1954, 11(5): 471 - 478.

[6] Wang ZB, Wu F, Wang ZL, et al. Targeted damage effects of high intensity focused ultrasound (HIFU) on liver tissues of Guizhou Province miniswine [J]. Ultrasonics Sonochemistry, 1997, 4(2): 181 - 182.

[7] Cheung TT, Ma KW, She WH. A review on radiofrequency, microwave and high-intensity focused ultrasound ablations for hepatocellular carcinoma with cirrhosis [J]. Hepatobiliary Surgery and Nutrition, 2021, 10(2): 193 - 209.

[8] Deuschl G, Antonini A, Costa J, et al. European academy of neurology/movement disorder society-european section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. invasive therapies [J]. Move-

ment Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 2022, 37(7): 1360 - 1374.

[9] Aubry JF, Pauly KB, Moonen C, et al. The Road to clinical use of high-intensity focused ultrasound for liver cancer: technical and clinical consensus [J]. Journal of Therapeutic Ultrasound, 2013, 1: 13.

[10] Altekruse SF, McGlynn KA, Dickie LA, et al. Hepatocellular carcinoma confirmation, treatment, and survival in surveillance, epidemiology, and end results registries, 1992 - 2008 [J]. Hepatology, 2012, 55(2): 476 - 482.

[11] 余炯杰, 严文韬, 权冰, 等. 《2018 年欧洲肝病学会临床实践指南: 肝细胞癌的管理》推荐意见 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1183 - 1186.

[12] 伍烽, 王智彪, 陈文直, 等. 高强度聚焦超声体外破坏原发性肝癌的病理学观察 [J]. 中华肿瘤杂志, 2001, 23(3): 237 - 239.

[13] Ng KKC, Poon RTP, Chan SC, et al. High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma: a single-center experience [J]. Annals of Surgery, 2011, 253(5): 981 - 987.

[14] Cheung TT, Fan ST, Chu FSK, et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with small hepatocellular carcinoma [J]. HPB: the Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association, 2013, 15(8): 567 - 573.

[15] Chan ACY, Cheung TT, Fan ST, et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy versus radiofrequency ablation in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma [J]. Annals of Surgery, 2013, 257(4): 686 - 692.

[16] 王姗, 吴庆旺, 李小科, 等. 《原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版)》解读 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(5): 996 - 999.

[17] Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. Journal of Hepatology, 2018, 69(1): 182 - 236.

[18] Yang JD, Heimbach JK. New advances in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma [J]. BMJ, 2020, 371: m3544.

[19] Zhang Q, Wang Y, Zhang J, et al. TACE combined with HIFU versus surgical resection for single hepatocellular carcinoma with child-pugh B cirrhosis in overall survival and progression-free survival: a retrospective study [J]. Technology in Cancer Research & Treatment, 2021, 20: 15330338211060180.

[20] Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma [J]. Annals of Surgical Oncology, 2004, 11(12): 1061 - 1069.

[21] 杨武威. 高强度聚焦超声 (HIFU) 治疗原发性肝癌的技术与应用 [J]. 肝癌电子杂志, 2015, 2(2): 13 - 17.

[22] Li C, Zhang W, Zhang R, et al. Therapeutic effects and prognostic factors in high-intensity focused ultrasound combined with chemembolisation for larger hepatocellular carcinoma [J]. European Journal of Cancer, 2010, 46(13): 2513 - 2521.

[23] Izzo F, Granata V, Grassi R, et al. Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: an update [J]. The Oncologist, 2019, 24(10): e990 - e1005.

(下转第 1474 页)