

# 无创高能聚焦超声热疗抗癌治疗简介

何申戌

北京大学应用碎石技术研究所(北京,100034)

中图分类号 R730.54

文献标识 C

文章编号 1009-6604(2003)03-0194-03

利用温度抗癌,世界上已有近千年的历史。从第1例有文字记载的黑色素瘤高热数日后自发消退起,人类已经由原始全身加热进展到精密仪器局部加热并执行QA标准的量化治疗<sup>[1]</sup>。在长期研究过程中,人类发现提高治疗温度可以缩短治疗时间,更高的温度可降低肿瘤组织的热抗拒现象,杀灭率可获明显提高,从而提高疗效<sup>[2]</sup>。更高的温度可通过分散发射集中聚焦现象获得,因此逐渐将热疗重点转向聚焦热疗。可供选择的能量为射频、微波、超声等方式,而超声波因具有波长短,穿透率适中,透射衰减少,可直接行进,皮下脂肪不过热而逐渐成为重点研究目标。

聚焦超声(Focused Ultrasound, FUS),又称高强度聚焦超声(High Intensive Focused Ultrasound, HIFU),也称FEP技术(Focused Extracorporeal Pyrotherapy)。它的原理是从人体外发射高强度超声经水介质耦合后进入人体,在透射过程中聚焦形成一个高能密度区,在癌组织中吸收的声能将大部转化为热能,从而导致超高温形成,将癌组织杀灭,达到治疗目的。

FUS大约有50年~60年的研究史,早期治疗设备在形成70℃~100℃超高温的同时,由于超声能量较高而伴有皮肤灼伤、严重疼痛,深腹部肿瘤和空腔脏器肿瘤治疗可能导致穿孔或内脏出血等严重并发症。而治疗的适应证仅包括前列腺癌、肝癌、乳癌、皮下肿瘤、早期膀胱癌、浅表直肠癌等数个病种。在FUS基础研究中,也存在着缺乏QA质量标准,温度和声强测定技术不规范,无创测温技术未成功,治疗未能量化等障碍,因而在国外仅有少数国家进入到临床验证治疗阶段,尚未达到临床实用水平。

而我国则后来者居上,完全无创伤的FUS技术已在我国诞生,并经政府批准进入正式临床使用。迄今,无创FUS技术在全国已有60多家医院得到普及应用,治疗总例数达8000多例,是世界其他国家

FUS治疗总例数的3倍~5倍,我们的这一技术已引起全世界的密切关注。

无创FUS技术由北京大学应用碎石技术研究所和北京源德公司率先研制成功,这一技术的治疗温度达到70℃~100℃标准,同时具有下述特征:①治疗能量是世界常用能量的200%,但基本实现无疼痛、不用麻醉。②在高能FUS治疗同时不灼伤皮肤。③克服了深部治疗超声衰减过重,焦点升温不足的难题,可治疗胰腺癌、后腹膜癌及转移淋巴结。④利用在研究中发现的超声热粘连现象和治疗程序变化及胃肠内容物清理技术避免了胃肠道等空腔脏器穿孔、出血严重并发症,全国上千例直肠癌、结肠癌、胃癌、膀胱癌、子宫癌的治疗无严重并发症发生。⑤在世界上第一次实现了量化治疗,即治疗能量和施加方式的数字化。

上述技术原理简介如下:

1. 对治疗温度的解释:FUS治疗温度在70℃~100℃之间,杀灭时间为0.25s~0.1s,温度数据是在上百次的动物(猪)模拟治疗实验中使用高灵敏度温度传感器穿刺测温取得的<sup>[3]</sup>,对针式传感器穿刺与实际温度的正误差采用开放动物腹部用红外线无接触测温进行校正,平均误差为5.8℃,同时使用16支~18支传感器阵(阵距18mm×20mm)对单焦点升温场分布进行了多脏器测量,对临床应用起到重要指导作用,16支~18支传感器温度达标率为75%~83%,据此结果设计的累积治疗方式(即点点成线,线线成面,面面成体累积杀灭)取得了小焦点治疗大体积肿瘤的成功。国内相关科研单位对此设备进行双盲检测,最高温度达93℃。

在模拟实验中采用类人体大动物猪正常组织模型,既避免了声学模型测温缺少血循环升温过高的弊病,又克服了小动物模型(如豚鼠、家兔、香猪)体层过薄升温容易,数据欠临床指导意义的问题。大

动物正常组织的血供较癌组织旺盛,升温难度增大,因而临床使用更加可靠<sup>[3]</sup>。

2. 早期 FUS 热疗设备治疗时多合并疼痛,其发生原因系因聚焦过程中作用在皮肤表面的声强大大超过皮肤的声痛阈值( $85\text{W}/\text{cm}^2 \sim 130\text{W}/\text{cm}^2$ )。而我国无创 FUS 技术中,在治疗能量最高值时测量皮肤声强值尚不足  $80\text{W}/\text{cm}^2$ ,这是由于采用了聚焦汇聚角扩大技术,使入射能量高度分散的缘故<sup>[4]</sup>。内脏植物神经对灼痛、刺痛、挤压痛不敏感是生理界的共识,在热疗时可不考虑内脏灼痛。

3. 在研究中发现  $T_0$  时间段的幅照,在停止幅照后温度非但不降,反而在  $1 \sim 3$  倍  $T_0$  时间继续上升,因此在实施治疗时可采用间断发射方式,可使透射皮肤的超声总量下降  $50\% \sim 66\%$ ,皮肤累积升温难以达到  $45^\circ\text{C}$ ,从而避免了灼伤发生。

4. 超声波随着传播距离的加大,携带能量将发生指数状衰减,因此国内外尚未开展深腹部肿瘤 FUS 治疗。我国研究人员发现焦点能量不足的真正原因不是过度衰减,而是胃肠内容物的声衰减系数过高原因<sup>[17]</sup>,若采用中西医结合方法可有效去除胃肠内容物干扰。例如治疗胰癌时不处理胃肠道,焦点温度仅达  $56^\circ\text{C}$ (一个点),而处理后可升至  $96^\circ\text{C}$ 。同时再采用提高峰值功率补偿的方法可使  $70^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$  的超高温区达到与浅层治疗相同的效果,从而实现了对深腹部肿瘤 FUS 的临床治疗。

5. 在早期研究中发现高能聚焦超声幅照可诱发组织的排异反应,病理切片表现为嗜酸细胞浸润、钙质沉着和弥漫性纤维增生,而这种弥漫性纤维增生将持续 1 月  $\sim$  3 月,从而诱发焦点外周组织的粘连,研究人员称之为“超声热粘连现象”。若在治疗胃肠道肿瘤时先治疗浆膜面则可在 3 日  $\sim$  5 日后形成一个致密纤维保护层,再治疗肿瘤那么即使肿瘤脱落也不会导致穿孔并发症。临床近千例胃肠肿瘤治疗效果未发生严重并发症即是合理应用此现象的一个证明。

6. 目前,世界上对 FUS 治疗尚未进入量化治疗的程度,而我国的无创 FUS 技术却捷足先登,完全实现了量化治疗。例如,用治疗深度选择输入功率和焦点水声强值,用肿瘤多谱勒动脉流速选择反射时间,用超声直方图平均值选择间歇时间,用效应焦点大小和杀灭温度—杀灭时间相关曲线选择单点治疗总次数,用相应数据产生的杀灭效应区大小选择行距和步距等,从而使泛化治疗的疗效得以明显改善,同时对治疗医师的知识面要求进一步提高。

由于  $\text{FUS } 70^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$  治疗刚刚进入临床实践,其最终疗效判定须视 5 年生存率高低而定,因此其即刻和近期疗效需要一个统一标准。此研究认为超高温导致组织坏死远非只有凝固坏死,即刻坏死尚包括溶解、裂解和变性死亡数种。每种坏死的形成条件差异也大,选择适宜的坏死形式对保证治疗的有效性和完全性及至关重要的。研究人员发现空腔脏器肿瘤在 FUS 治疗后,坏死组织可发生溶解、脱落乃至消失,因此可以用 UICC 规定的用肿瘤体积变化去衡量疗效,将之分为 CR、PR、NR 三级评估;而非空腔脏器肿瘤热疗坏死后由于无通道排出及毛细血管弥漫后栓塞不能吸收而在相当大时间内形成只死不消的事实,故不适用 ULCC 标准,为此研究人员从大量临床病例中总结出包括 FDG—PET 扫描、多谱勒动脉流速、超声直方图 M 值、肿瘤标志物、穿刺活检加台盼蓝染色和生活质量改变(包括疼痛)六项综合评估标准供普及时参考使用。目前由于国内外大多数医院尚未开展腹部和空腔脏器肿瘤的热疗,因此倾向于使用增强 CT 或 MRI 进行疗效评估,主要包括:①FUS 后 CT 或 MRI 值无明显变化。②治疗区域周边增强反应。③靶组织液化引起 CT 或 MRI 值下降。当然,最终疗效仍以五年生存率为标准。

临床适应证大病种包括:肾癌、肾上腺癌、胰癌、胃癌、直肠癌、结肠癌、膀胱癌、子宫癌、前列腺癌、后腹膜肉瘤、转移淋巴结及良性子宫肌瘤和前列腺增生症<sup>[5~7]</sup>,目前国内有医院正在进行颌面部肿瘤和甲状腺肿瘤或地方性甲状腺肿的治疗,也取得良好疗效。在临床上已获得明确疗效的包括:直肠癌<sup>[8]</sup>、结肠癌、膀胱癌<sup>[9]</sup>在治疗后消失,胰腺癌治疗后 PET 检查阴性<sup>[10]</sup>;淋巴结治疗后脱核坏死及纤维化,疼痛症状缓解率达  $70\% \sim 80\%$ ;肝癌治疗后的肿瘤停止生长,逐渐萎缩;内分泌支持生长的前列腺癌治疗后消失<sup>[4]</sup>,肿瘤标志物 AFP、PSA、CA<sub>199</sub> 大幅度下降或转归正常。少数开展时间较早的单位又统计出早期病例 3 年生存率,如晚期胰癌 FUS 治疗的生存期已由原来的 3 月  $\sim$  6 月提高到 12.6 月<sup>[10]</sup>。初步统计可以看出,仅在目前观察期内,FUS 治疗的生存期已达到或超过了同期肿瘤传统治疗后的生存期,同时 FUS 已经是一种安全有效的局部抗癌的新方法。

FUS 治疗不排斥手术,FUS 一方面需要使用手术方法,将若干不适应证矫为适应证,如肾癌合并静脉癌栓,FUS 治疗时可导致癌栓脱落和肺 A 栓塞,因此宜于在热疗前手术摘除癌栓,从而使部分晚期肾

癌病例得到治疗。又如胰头癌合并黄疸,可通过减黄术使胆汁改道,获得治疗时机,肋骨后肝癌肋骨阻挡超声入射可经手术进行肋段切除,将之转化为适应证。另一方面,FUS为ULCC提出的“无瘤手术”概念创造了一个切实可行的技术手段<sup>[1]</sup>,已有少数病例实现了热疗后再切除的方式,手术出血减轻,难度减少,待有一定病例数后,才能总结出此种治疗方式的实际可行性。

在41℃~44℃高温治疗研究中已发现了放热结合和热化结合具有明显的相互增敏效应,这种增敏效应在70℃~100℃热疗中是否仍存在有待于进一步研究,但从目前已获得的疗效分析,采用放—热结合可使膀胱肿瘤、直肠肿瘤脱净提早0.5月~1月<sup>[9]</sup>,热化结合可使少数病例肝脏明显回缩,说明热放化的应用是一个重要的方向。

值得强调的一点是抗癌应当强调走综合抗癌的路子,手术、放疗、介入化疗、热疗都是局部治疗方法,治癌必需坚持全身综合抗癌,因为癌症的负荷是全身的,例如热化结合并不是用化疗杀灭实体癌,而主要目的是杀灭癌周乃至全身散在的游离癌细胞的亚临床病灶,手术难指望切净癌细胞,热疗也难杀灭B超观察不到的小癌灶。综合抗癌的必要性是必须坚持的<sup>[12]</sup>。

无创FUS技术的诞生,为广大癌症患者提供了一个安全有效的局部治疗新方法,无创FUS具有的无创伤、疗效可靠、安全程度高、适应证广、并发症少、无明显毒副作用的特征,已受到全国广大患者和治疗医师的欢迎。尽管无创FUS在我国已获重大进展,但目前仍处于刚刚起步阶段,有很多过细的工作有待进一步研究,任重道远,衷心希望全国医务界

重新认识热疗,使这一新型热疗技术进一步推广。

## 参 考 文 献

- 1 林士寅,李瑞英,主编.现代肿瘤热疗学—原理、方法与临床.北京:学苑出版社,1996.12.
- 2 Samulski TV,Grant WJ,Oleson JR,et al. Clinical experience with a multi - elemented ultrasonic hyperthermia system :Analysis of treatment temperatures. Int J Hyperthermia ,1990 ,6 :909 - 922.
- 3 何申戌,熊六林,姚松森,等.高能聚焦超声热疗临床前实验研究.北京医科大学学报,1999 ,6 :573 - 576.
- 4 何申戌,杨 .利用扩大换能器汇聚角措施克服HIFU疼痛并发症.中国超声医学杂志,2002 ,4 :305 - 307.
- 5 何申戌,熊六林,王国民,等.高强度聚焦超声治疗869例腹腔、盆腔实性癌瘤和组织增生症临床初步报告.中国超声医学杂志,2002 ,3 :180 - 183.
- 6 Krenkau FW. Cancer therapy with ultrasound :An historical review. J Clin Ultrasound ,1979 ,7 :287 - 300.
- 7 Stephan Madersbacher ,Markus Pedevilla ,Lorri Vingers ,et al. Effect of high - intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. Cancer Research ,1995 ,55 :3346 - 3351.
- 8 何申戌,曾俊群,熊六林,等.高能超声体外聚焦热疗治疗直肠癌的疗效观察.中国超声医学杂志,2000 ,12 :926 - 928.
- 9 何申戌,熊六林,姚松森,等.体外聚过超声治疗浸润性膀胱肿瘤的初步临床应用.中国超声医学杂志,2000 ,11 :823 - 825.
- 10 熊六林,赫崇军,姚松森,等.高强度聚焦超声热疗治疗晚期胰腺癌的初步临床应用.中华普通外科杂志,2001 ,6 :345 - 347.
- 11 Beate Rau ,Peter Wust ,Peter Hohenberger ,et al. Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. Annals of surgery ,1998 ,3 :380 - 389.
- 12 Thomas Feyerabend ,Richard Steeves ,Gunter J. Wiedemann ,et al. Rationale and clinical status of local hyperthermia , radiation , and chemotherapy in locally advanced malignancies. Anticancer Research ,1997 ,17 :2895 - 2898.

(收稿日期 2002 - 06 - 06)

(修回日期 2002 - 11 - 12)

## · 消 息 ·

### 2004 年各期重点内容安排

- 1 期 内镜外科新进展,微创肝胆胰胃肠外科
- 2 期 微创妇科,泌尿外科,微创乳腺,甲状腺外科
- 3 期 腹腔镜在小儿外科中的应用,微创心胸外科
- 4 期 微创骨关节脊柱,手外科,微创神经外科
- 5 期 恶性肿瘤疑难问题(巨大、复发、转移等)的新治疗与介入医学
- 6 期 微创血管外科,手助与非气腹腹腔镜外科