

· 综 述 ·

# 高强度聚焦超声治疗门静脉癌栓的研究进展\*

高 艳<sup>1</sup>综述,朱 辉<sup>2△</sup>审校

(1. 重庆医科大学生物医学工程学院 400016; 2. 重庆医科大学附属第二医院 HIFU 肿瘤中心 400010)

**关键词:**高强度聚焦超声;门静脉癌栓;肝肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.13.043

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)13-1641-03

肝癌是中国常见的消化道恶性肿瘤之一,病死率高,早、中、晚期都极易侵犯门静脉,形成门静脉癌栓(portal vein tumor thrombosis, PVTT),预后极差。PVTT 是肝癌细胞侵入门静脉,在其分支或主干上生长的癌性栓子。由于门静脉内血流速度较慢,黏度较高,营养物质丰富,故其微环境可为肝癌细胞生长提供良好的生长培养基地。PVTT 形成常常是肝癌晚期的重要标志,发生率高达 90%<sup>[1]</sup>,不积极治疗的该类患者常常在数月内死亡,生存期短。死亡的原因多数为上消化道出血、肝功能衰竭、恶病质等。目前,临床上治疗 PVTT 的主要方法有外科手术、介入、分子靶向治疗、放疗及化疗等,且均已取得了不同的治疗进展,但在延长患者生存期等问题上仍未能取得显著进展<sup>[2]</sup>。因此,探索新的安全无创的治疗方法具有十分重要的意义。高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)作为一种新的体外非侵入性治疗技术问世,在一定程度上满足了这一需求。临床上, HIFU 已用于多种组织器官的恶性与良性实体肿瘤的治疗研究<sup>[3-5]</sup>,其中,针对 PVTT 的研究历史已长达 10 余年,并已取得了可观的研究成果,现综述如下。

## 1 HIFU 治疗 PVTT 的发展历史

1942 年, Lynn 等尝试采用聚焦超声方法治疗肿瘤,同时采用超声损伤脑组织,这是聚焦超声在生物组织中的最早应用。但由于颅骨的强反射及超声的巨大衰减,使得结果并不理想。1955 年,美国 Fry 教授第一次将超声聚焦刀用于人体治疗,但因脑不同组织对超声反应性不同而未能取得突破性进展,1966 年在以往研究成果及开颅基础上用超声治疗 Parkingson 综合征,取得了令人鼓舞的治疗效果。20 世纪 80~90 年代,随着人们对探索新的、创伤小的肿瘤治疗方法的重视,以及聚焦技术的进一步完善,关于聚焦超声的实验研究成为热点,并将聚焦超声与医学影像技术相结合,开始在实体肿瘤中研究其有效性及安全性<sup>[6]</sup>。2000 年,国内学者程树群等通过建立兔异种 PVTT 模型,观察到超声消融术能有效消融癌栓,同时一定程度上有效杀伤癌细胞。2004 年,朱辉等利用重庆海扶技术有限公司生产的 JC 型聚焦超声肿瘤治疗系统治疗了 8 例 PVTT 患者,证实了 HIFU 治疗 PVTT 的有效性和安全性。近 10 余年,各地学者针对 PVTT 的 HIFU 临床研究纷纷掀起一股热潮,并已取得了良好的研究进展。探索 HIFU 治疗 PVTT 的临床疗效及安全性至今仍是研究热点。

## 2 HIFU 治疗 PVTT 的原理、机制及方法

**2.1 原理及机制** 所谓 HIFU 技术,就是指利用超声波的可聚焦性、组织穿透性和能量沉积性,通过一定形式的超声聚焦换能器,将体外发射的低能量超声波聚焦到治疗靶区,按照由点到线、由线到面、由面到体的方式进行三维适形扫描,利用其高热、空化、机械效应等使靶区焦斑处温度在 0.5~1.0 s 内骤然升高至 60~100 ℃,使靶区组织凝固性坏死,而对所通过的正常组织及靶区周围组织不损伤或损伤很小,从而达到“适形切除”的目的。很多研究表明,不同剂量的超声波通过对癌细胞超微结构的影响使其活力、黏附、增殖、运动能力不同程度地下降,从而影响其恶性行为能力。20 世纪 70 年代,已有研究发现,超声波作用于癌细胞,能引起一系列的生物学效应,如细胞膜的通透性改变,细胞形态功能的变化,甚至溶解, DNA 断裂及染色体畸变等<sup>[7]</sup>,从而使凝固性坏死组织吸收缩小,甚至消失。故通过上述生物学效应,可达到缩小 PVTT 的目的,使门静脉血流再通,减少因癌栓所致的肝内外转移可能,缓解门静脉高压,改善肝脏功能,从而达到改善 PVTT 患者生活质量和延长生存时间的目的。

**2.2 方法** PVTT 从临床上大体分为孤立型、弥漫型和混合型,从分布的范围可分为肝内型和肝外型,其中肝外型可累及门静脉主干甚至肠系膜上静脉。孤立型 PVTT 或 PVTT 局限在 I 级分支范围内治疗效果相对较好。HIFU 治疗 PVTT 时,根据癌栓的大小和定位,患者常采用俯卧位或右侧卧位,治疗过程无需麻醉,治疗全程均在彩色多普勒超声监控下进行,并根据靶区回声的变化随时调整治疗剂量,以确保安全、有效。设备操作可先采用常规治疗,利用彩色多普勒超声检查治疗结果,再对局部顽固性癌栓进行“门静脉雕刻”(carving portal vein tumor thrombosis, C PVTT),即手动点射治疗<sup>[8]</sup>。治疗次数应根据癌栓大小、位置等具体情况决定。此外,一般来说,只要病情允许,应在治疗癌栓的同时,对原发灶也进行 HIFU 或其他治疗,往往可取得更好的疗效。

## 3 HIFU 治疗 PVTT 的疗效及安全性评价

**3.1 客观疗效评价** 目前,临床上 HIFU 治疗 PVTT 的客观疗效评价内容主要是比较治疗前后的影像学变化情况。通常采用的技术手段有彩色多普勒超声和增强 CT、增强 MRI 检查,即通过观察比较治疗前后癌栓分布的范围、大小、血供及门静脉血流情况进行评价。HIFU 治疗后近期相应的影像学检查评价治疗有效显示癌栓信号出现改变,血供减少甚至消失,部分患者癌栓体积缩小,中、远期影像评估癌栓有不同程度

\* 基金项目:国家 973 计划重大基础研究发展计划基金资助项目(2012CB722402)。 作者简介:高艳(1988—),在读硕士,主要从事超声治疗的研究。 △ 通讯作者, Tel:13883708143, E-mail:zhuh@haifu.com.cn。

缩小、甚至消失,缩小癌栓血供减少,原来因癌栓致梗阻缺血肝叶部分的血供有所改善,门静脉血流均重新得以不同程度充盈,甚至完全通畅。临床研究表明<sup>[9]</sup>,所有接受 HIFU 治疗的原发性肝癌合并 PVTT 的患者,术后 4~6 周进行影像学复查,CT 增强显示治疗区门静脉部分重新充盈,原梗阻缺血的肝叶血供有所改善。彩超显示癌栓缩小,内部回声不均匀,阻塞的门静脉重新通畅,可见血流充盈。

**3.2 生活质量评价** 癌栓侵及门静脉时多数已属肝癌晚期,其临床治疗应以提高患者生活质量、延长生存时间为主要目标。患者生活质量的评价可通过参照临床受益反应(CBR),比较治疗前后包括全身一般状况、肝功能、临床症状改善情况等几个方面来进行。临床症状的观察则包括疼痛、腹水、腹胀、纳差、腹泻等内容。黄宏等<sup>[9]</sup>报道了 6 例原发性肝癌合并 PVTT 的患者 HIFU 治疗后的临床观察。结果显示所有患者均能较好的耐受 HIFU 治疗,术后 1 例患者出现发热,临床对症处理后很快恢复,其他 5 例生命体征稳定,未见严重并发症。1~2 周后,所有患者的腹水和腹胀情况均有明显好转,食纳状况明显改善,腹泻均有所好转。说明 HIFU 通过缩小癌栓体积,改善门静脉血供,从而改善了肝脏功能,改善了患者的生活质量。同时,HIFU 是一种非侵入性治疗方法,无需麻醉,痛苦小,大量临床研究表明大多数患者均能很好地耐受治疗,即使全身情况较差,有肝功能损害,大量腹水,仍可行该治疗,具有治疗适应征范围广的优点,从而增加了更多患者积极治疗的可能性。

**3.3 生存时间** 生存期定义为自接受 HIFU 治疗至患者死亡或末次随访时间。临床研究显示,大多数 PVTT 患者经 HIFU 治疗后其生存时间有所延长,同时 HIFU 联合其他治疗手段较单一治疗方法效果好。黄耀等<sup>[10]</sup>报道 37 例接受 HIFU 治疗患者随访情况,随访时间 6~24 个月,HIFU 联合动脉栓塞(TACE)治疗的患者中位生存期 13.8 个月,6 个月、12 个月、24 个月生存率分别为 75%、55%、35%,TACE 治疗的患者中位生存期 7.9 个月,6 个月、12 个月、24 个月生存率分别为 47.1%、23.6%、5.9%。HIFU 治疗的患者较 TACE 治疗的患者中位生存期明显延长。影响原发性肝癌伴 PVTT 患者的生存期的因素有很多,主要在于是否进行积极有效地综合治疗及自身机体免疫力的大小。很多研究表明,恶性肿瘤患者机体存在不同程度的免疫耐受<sup>[11-13]</sup>,而 HIFU 治疗可在一定程度上改善机体的免疫功能,主要可能通过其热效应、空化效应、热休克蛋白合成及固化瘤苗等机制来实现。因此,为了实现延长该类患者生存期的目的,应在积极治疗其原发病灶的基础上针对癌栓进行 HIFU 治疗,改善门静脉血流及肝脏供血,缓解门静脉压力,增强机体免疫力,提高患者抗肿瘤能力。

**3.4 安全性评价** HIFU 治疗的安全性评价主要是指 HIFU 治疗中及治疗后可能出现的不良反应及并发症的评价。

**3.4.1 不良反应** HIFU 治疗 PVTT 时的不良反应主要是指 HIFU 的治疗反应,这点与 HIFU 治疗其他实体肿瘤大致相同,不良反应如下:(1)治疗区疼痛,此种反应最为常见,疼痛程度多为轻度,绝大多数患者可以耐受,不能耐受的临床应用止痛药之后可以明显缓解,一般来说,如无其他并发症,疼痛均可在治疗后数天内消失。(2)部分患者术后可出现发热,发热一般为低至中度热,大多数均在 38℃ 以内,极少数超过 39℃,伴或不伴畏寒,考虑为癌栓消融后坏死吸收引起的无菌性炎症所

致,一般予以退热、支持等对症治疗后,体温可迅速降至正常范围。(3)部分患者可出现治疗区局部皮肤组织的肿胀,肿胀程度多较轻,一般可能的原因是超声能量的热效应所致,一般可不处理,亦可予以消肿药物等对症处理。(4)极小部分患者可出现治疗区皮肤损伤,其大部分原因在于未能严格按照规范进行治疗。由于治疗区皮肤的汗毛、油脂、空气、瘢痕等都有可能造成超声波的折射和反射,从而导致治疗区皮肤的损伤,因此,HIFU 治疗对治疗区皮肤的要求很高,故治疗前应对治疗区皮肤仔细清洁、备皮、脱脂、脱气。一旦出现皮肤损伤,应根据皮肤损伤的程度和类型积极处理。

**3.4.2 并发症** HIFU 治疗 PVTT 时可能出现的并发症有:

(1)门静脉及周围血管破裂出血,HIFU 治疗 PVTT 时门静脉及周围血管位于治疗靶区周围,HIFU 照射时由于热损伤作用致门静脉及周围血管破裂出血。然而临床上 HIFU 治疗 PVTT 致大血管破裂出血这一现象尚未见报道,可能的原因是:HIFU 治疗的 PVTT 多为 I 级分支范围内,周围脉管管径较大,血流速度快,HIFU 照射后血流带走的热量较多,超声能量不易聚集,故 HIFU 对大血管相对安全。研究表明,HIFU 对较大血管不会造成损伤,可致靶区内小血管闭塞,尤其是肿瘤滋养微小血管更敏感<sup>[14-18]</sup>。范炜等<sup>[19]</sup>通过实验证明,高强度超声治疗 PVTT 能够完全覆盖并彻底杀死门静脉中的癌细胞,保持门静脉通畅,而无门静脉出血、破裂等现象。(2)癌栓脱落,有文献报道,癌栓局部有涡流形成,HIFU 的热效应可使局部涡流加快,加大对癌栓的冲击力,从而致癌栓脱落。由于门静脉系统缺乏瓣膜,且 PVTT 患者门静脉压力小于肝动脉,故易出现返流。癌栓脱落后可随门静脉返流播散至肠系膜静脉等处,造成非靶区血管异位栓塞,从而致相应消化器官淤血水肿,促使消化道出血的发生。朱辉等<sup>[20]</sup>报道了 8 例接受 HIFU 联合癌栓内药物注射患者,其中,1 例患者出现肠系膜上静脉异位栓塞,原因是由于研究初期经验不足,目前,临床上 HIFU 治疗 PVTT 使癌栓脱落,从而致非靶区血管异位栓塞这一现象已有报道。(3)黄疸或原本黄疸症状加重可能,肝癌合并 PVTT 患者由于各种原因往往更易发生黄疸,HIFU 治疗后可出现短暂的癌栓及周围水肿,而致黄疸症状暂时加重。加重程度一般较轻,随着癌栓及周围水肿消退,原本的黄疸症状反而会因癌栓体积缩小而减轻。(4)胆漏,肝胆管系统和门静脉系统位置毗邻,且癌栓及周围组织水肿,局部肝胆管压力增高,也是可能的机制之一。然而临床上 HIFU 治疗 PVTT 几乎未见胆漏发生,可能的原因除了 HIFU 治疗时周围大血管将较多热量带走外,还有 PVTT 及周围水肿致局部肝胆管压力增高作用较轻,作用时间较短,随着水肿消退,这一作用随之解除。另外,感染、胃肠穿孔、肝功能衰竭、消化道出血等其他严重并发症在近期 HIFU 术后亦均极为罕见。

#### 4 与其他治疗手段联合应用

肝癌合并 PVTT 形成一般属于晚期阶段,而治疗晚期恶性肿瘤的终极目标均如出一辙,即在提高生活质量、延长生存时间的基础上,以提高疗效为目的进行不同治疗手段的联合序贯治疗,即综合治疗。已有研究证实,HIFU 联合其他手段治疗原发性肝癌合并 PVTT 较单一治疗方法的生存期明显延长<sup>[10,21-23]</sup>。目前,临床上常用的联合治疗手段有 TACE、癌栓内碘酒精注入、癌栓内放射性粒子植入等。可能的机制有以

下<sup>[24-25]</sup>:(1)缩小瘤体,减轻负荷。(2)减少瘤体血供,减少因血流而扩散的能量,改善声学环境,使 HIFU 治疗时能量更加集中,从而达到 HIFU 治疗增敏的作用。(3)HIFU 治疗通过增加癌细胞膜通透性,从而增强化疗药物、酒精、放射性粒子杀死癌细胞的作用等。目前,初步临床效果显示,HIFU 联合应用瘤栓内碘酒精注入或放射性粒子植入优于联合 TACE,进一步的结果尚需总结。

## 5 目前存在的问题

目前,HIFU 治疗 PVTT 主要存在的问题有以下:(1)HIFU 治疗 PVTT 的客观疗效评价主要依靠治疗前后影像学检查结果的对比,而临床上目前最具说服力的判断标准依然是病理诊断,但由于 PVTT 治疗前后多缺乏病理学诊断,故目前 HIFU 治疗前后瘤栓的具体病理改变情况仍不太清楚,这一点仍有待研究,以期能为 HIFU 治疗 PVTT 的疗效提供更加客观可靠的证据。(2)超声治疗学广泛涉及了临床医学、电子工程、基础医学、声学、计算机工程等多个学科,超声辐照剂量与治疗效应的定性关系至今已有较为牢固的基础研究结果,但其定量关系仍不确定,这一点不仅仅是 HIFU 治疗 PVTT 存在的问题,也是 HIFU 临床应用普遍存在的问题,因此,在这一方面仍需加强研究,从而为将 HIFU 技术更加安全、有效地应用于临床提供更为扎实可靠的理论支持。

## 参考文献:

[1] Fournier SH, Weinzimer SA, Levitt Katz LE. Hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in children with type 2 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2005, 6(3): 129-135.

[2] Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, et al. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(6): 790-799; discussion 799-800.

[3] Orsi F, Arnone P, Chen W, et al. High intensity focused ultrasound ablation: a new therapeutic option for solid tumors[J]. *J Cancer Res Ther*, 2011, 6(4): 414-420.

[4] Wu F. Extracorporeal high intensity focused ultrasound in the treatment of patients with solid malignancy[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2006, 15(1): 26-35.

[5] Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4): 321-327.

[6] 王智彪,李发琪,冯若. 治疗超声原理与应用[M]. 南京: 南京出版社, 2008: 170-175.

[7] Sacks PG, Miller MW, Sutherland RM. Response of multicell spheroids to 1-MHz ultrasonic irradiation: cavitation-related damage[J]. *Radiat Res*, 1983, 93(3): 545-559.

[8] 付刚,匡继红. 高强度聚焦超声治疗门静脉癌栓 2 例体会[J]. *武警后勤学院学报: 医学版*, 2012, 21(3): 209-211.

[9] 黄宏,陈康成,陈冬花. 高强度聚焦超声治疗门脉癌栓的初步临床观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2006, 14(9): 1116-1118.

[10] 黄耀,张卫星,魏杨辉,等. 高强度聚焦超声联合肝动脉化

疗栓塞治疗门静脉癌栓的临床研究[J]. *浙江临床医学*, 2009, 11(10): 1028-1030.

[11] Zhou Q, Zhu XQ, Zhang J, et al. Changes in circulating immunosuppressive cytokine levels of Cancer patients after high intensity focused ultrasound treatment[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(1): 81-87.

[12] Hu Z, Yang XY, Liu Y, et al. Investigation of HIFU-induced anti-tumor immunity in a murine tumor model[J]. *J Transl Med*, 2007, 5(1): 34.

[13] Ochsenbein AF. Principles of tumor immunosurveillance and implications for immunotherapy[J]. *Cancer Gene Ther*, 2002, 9(12): 1043-1055.

[14] Prat F, Centarti M, Sibille A, et al. Extracorporeal high-intensity focused ultrasound for VX2 liver tumors in the rabbit[J]. *Hepatology*, 1995, 21(3): 832-836.

[15] Shen Y, Liu P, Zhang A, et al. Study on tumor microvasculature damage induced by alternate cooling and heating [J]. *Ann Biomed Eng*, 2008, 36(8): 1409-1419.

[16] Chen WZ, Zhou K. High intensity focused ultrasound ablation: a new strategy to manage primary bone tumors [J]. *Curr Opin Orthop*, 2005, 16(6): 494-500.

[17] Chen W, Wang Z, Wu F, et al. High intensity focused ultrasound alone for malignant solid tumors[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2002, 24(3): 278-281.

[18] 张喆,金成兵,周崑,等. 肝门部肿瘤高强度聚焦超声治疗的初步临床观察[J]. *中国超声医学杂志*, 2012, 28(12): 1130-1132.

[19] 范炜,罗世谦,李崇燕,等. 高强度超声联合阿霉素治疗兔门静脉癌栓[J]. *消化外科*, 2006, 5(6): 459-462.

[20] 朱辉,陈文直,黎克全,等. 超声引导药物注射结合高强度聚焦超声治疗门静脉癌栓的初步临床观察[J]. *中国超声医学杂志*, 2004, 20(1): 73-75.

[21] 王作胜,葛常敏,丁志勇,等. 高能聚焦超声刀联合肝动脉栓塞化疗治疗肝癌合并门静脉癌栓的临床研究[J]. *中华现代影像学杂志*, 2007, 4(9): 822-824.

[22] 梁洪享. 肝动脉化疗栓塞术联合高能聚焦超声治疗肝肿瘤的理论基础与临床应用[J]. *医学综述*, 2010, 16(14): 2124-2126.

[23] 裴峰,徐周敏,李娜,等. 高强度聚焦超声与超声引导穿刺无水酒精注射治疗门静脉癌栓的比较[J]. *肿瘤防治研究*, 2011, 38(4): 447-451.

[24] 程树群,周信达,汤钊猷,等. 碘化油与高功率聚焦超声破坏肝组织的协同升温效应研究[J]. *中国超声医学杂志*, 1997, 13(4): 1-4.

[25] 熊树华,刘宝琴,胡凯. 碘油对肝脏高强度聚焦超声治疗剂量的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2003, 20(2): 182-184.