

TACE 联合高强度聚焦超声治疗肝癌的研究进展

· 综述 ·

张功霖 综述 赵卫 审核

【中图分类号】R735.7; R814.42; R445.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2012)09-1029-03

肝癌是我国常见的恶性肿瘤,绝大多数患者就诊时已是中晚期,错过了手术切除机会。经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是手术不能切除中晚期肝癌的首选治疗方法,但因肿瘤恶性程度高,单一 TACE 治疗难以达到治疗目的。TACE 联合射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)、放射性粒子植入等在治疗肝癌方面已取得一定的疗效。笔者对有关 TACE 联合 HIFU 治疗肝癌方面的研究进展情况综述如下。

TACE 治疗肝癌的现状

TACE 通过选择性化疗栓塞肿瘤供血动脉,使其缺血、缺氧坏死,以达到治疗肝癌的目的。TACE 适合肝癌靠近大血管、严重肝硬化、高龄、拒绝手术及术后复发的患者。TACE 可在肝癌切除术前栓塞供血动脉,栓塞后使肿瘤缩小,利于外科切除^[1]。文献报道外科术前、术后均联合 TACE 可明显延长患者的生存期^[2]。肝癌合并门脉癌栓的患者,门脉血流存在 50% 以上者适合行 TACE,部分患者治疗后门脉癌栓可缩小^[3]。若出现肿瘤广泛转移、严重凝血功能障碍等不适合 TACE 治疗。TACE 术后可能发生穿刺部位血肿或假性动脉瘤形成、栓塞后综合征、异位栓塞、急性肾功能衰竭、肝脓肿等并发症^[4-5],随着介入技术的提高和介入器材的改进,并发症较前已明显减少。

肝癌存在肝动脉、门静脉双重血供,单纯行 TACE 术仅使 2% 的肿瘤完全坏死,平均每个肿瘤约有 30%~50% 的面积发生坏死^[6]。为提高疗效,需多次治疗,反复 TACE 治疗可诱导肝外侧支动脉的形成,促进了肿瘤的复发和转移,反复治疗加重正常肝实质的损害,严重者可诱发肝性脑病或肝功能衰竭。目前有学者对单纯 TACE 治疗肝癌可以延长患者的生存期仍存质疑。因此,肝癌的综合介入治疗已达成共识,多是以 TACE 为基础的综合介入治疗^[7-8]。用热碘油、药物洗脱微球、基因制剂行 TACE 治疗可提高栓塞效果^[9-11],TACE 联合 HIFU、RFA、激光消融等均取得较好的疗效。

HIFU 治疗肝癌的现状

高聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)是近年来发展起来的利用超声波的可视性、软组织穿透性和可聚焦性物理特点治疗实质性肿瘤的新技术。HIFU 在超声实时定位下对实质性肿瘤实施三维适形治疗,其作用机制是将体外低能量超声聚焦于病灶产生瞬态高温效应、空化效应和机械效应,使靶组织发生不可逆凝固性坏死,以达到治疗肿瘤的目的。动物实验证明,HIFU 消融后的肿瘤坏死组织可作为抗原刺激机体产生特异性抗肿瘤的免疫力^[12]。HIFU 治疗是一种非侵

人性治疗方法^[13],具有对肿瘤周围组织损伤小或者无损伤的特点,可以有效避免其它经皮介入技术所引起的并发症,如射频消融、经皮无水酒精灌注、微波消融等造成的出血、感染、针道转移、胆汁瘘形成等。对于其它介入方法无法治疗的肝癌,如对靠近大血管的肿瘤 HIFU 治疗可以取得较好的效果,并且不损伤周围血管^[14]。乏血供肿瘤或小肝癌 HIFU 单独治疗即可取得确切疗效,尤其是在小肝癌治疗方面的研究已取得突破性进展^[15]。

HIFU 适用于治疗早、中期肝癌,对巨块型或者结节型肝癌,要求机载超声能完全显示整个肿瘤病灶,治疗超声焦点能完全到达肿瘤边界。对于弥漫性肝癌、晚期肝癌伴有重度黄疸、既往有肝性脑病、大量腹水及恶病质者不适合行 HIFU 治疗。术后并发症主要有:术后疼痛、发热、皮肤灼伤、消化道穿孔、出血等。HIFU 消融对于血供丰富的肝癌,由于血流易将热量带走,降低了 HIFU 的治疗效果,联合 TACE 可发挥优势互补的作用。肋骨的遮挡和呼吸的影响是限制 HIFU 消融完全覆盖肿瘤的重要因素,既往对膈下肝癌治疗是采取了肋骨部分去除的方法^[16],可使 HIFU 最大限度地覆盖肿瘤,提高了疗效。金成兵等^[17]通过临床研究证明肋骨切除并不能提高 TACE 联合 HIFU 治疗中晚期肝癌的疗效。

为提高 HIFU 治疗肝癌的效果和有效避免并发症的发生,应注意以下几点:①治疗参数的选择:一般选择频率 0.8MHz 和焦距 100、135 或 160mm 的治疗探头;治疗功率为 100~200W,在升高功率过程中应注意胸腹壁和治疗区域情况;层距一般选择 5mm,若层距选择 10mm 时仅用于大肝癌的姑息治疗。②皮肤的保护:术前用负压吸引器行皮肤脱气减少皮内的气体,可避免超声波的反射而引起的皮肤损伤;术中要不断观察皮肤有无红肿和/或皮温升高的现象,若出现以上现象应抬高水槽中的水位或用 15℃~22℃ 脱气水及时降温。③胃肠道保护:术前留置胃管除了防止麻醉中误吸外,还可避免因治疗靠近胃的肝癌时超声波对胃的损伤,术中也易于观察胃液的状态,以了解治疗时有无胃损伤;术前灌肠可减少治疗时的肠道损伤,并且可以减少肠道内气体对 HIFU 治疗时的干扰。④人工胸水和呼吸控制:位于肝脏膈顶部和边缘区域的肿瘤易受到肺组织和肋骨的遮挡,给 HIFU 的治疗带来困难。为提高 HIFU 治疗效果,可通过人工胸水和呼吸控制的方法使肿瘤充分暴露,从而提高 HIFU 治疗肝癌的效率^[18]。人工胸水制作一般是取患者右侧腋中线 3~4 肋间为穿刺点注入 800~1200ml 生理盐水,HIFU 治疗时取右侧卧位,使右侧肋膈角内的肺组织被推开,能最大程度地暴露病灶。呼吸控制是在全麻后通过呼吸机于吸气末暂停呼吸(<30s)的方法,暴露被肋骨遮挡的肝脏肿瘤部位,同时使用呼吸控制的方法可有效避免超声波对肋骨的损伤。因此,良好的术前准备和丰富的 HIFU 术中操作经验可有效避免并发症的发生^[19]。有文献报道 MRI 引导下 HIFU 治疗可以实时测温并根据温度判断肿瘤组织的坏死程度,减少正常组织的损伤^[20-21],因 MRI 耗时较长,费用昂贵,临床应用受

到限制。HIFU 治疗探头的改进和超声增强剂如纳米磁性颗粒或超声对比剂均可提高肿瘤治疗靶区的治疗热量^[22-23], 增强肿瘤的空化效应, 使肿瘤组织最大程度地发生凝固性坏死。Xu 等^[24]采用 HIFU 治疗 145 例手术不可切除的原发性肝癌患者, 2 年生存率 I b 期为 80%, II a 期为 51.4%, III a 期为 46.5%。

TACE 联合 HIFU 治疗肝癌的研究

1. TACE 联合 HIFU 治疗肝癌的理论基础

TACE、HIFU 在治疗肝癌方面均有各自不同程度的局限性, 两者联合可发挥优势互补的作用: ① TACE 通过血管栓塞可减少 HIFU 治疗时的能量丢失, 碘油的沉积不但在 HIFU 治疗时起到定位作用, 而且可以改善声学环境, 增加组织声学能力, 增加组织能量沉积, 缩短了 HIFU 的治疗时间, 减少了并发症的发生^[25]; ② HIFU 消融 TACE 栓塞不全的残留病灶, 包括肿瘤内部及周边由门脉供血的区域, 其热效应增加了细胞的通透性, 可使化疗药物进入肿瘤细胞内, 提高了化疗药物的疗效。Li 等^[26]经临床随机对照试验证明 TACE 联合 HIFU 治疗肝癌的坏死率和中位生存期明显优于单独 TACE 治疗。

2. TACE 联合 HIFU 治疗肝癌的经验总结

两者合理应用应做到以下几点: ① 要严格掌握适应症和禁忌症; ② 行 TACE 术要超选择插管, 尽可能使碘化油在肿瘤内致密沉积, 尤其是存在肝外供血的肿瘤, 要对肝外供血血管行栓塞治疗, 为 HIFU 治疗提供有利条件; ③ HIFU 治疗要参考术前 CT/MRI 资料及与实时超声图像相结合, 以便准确定位, 可有效避免对周围组织的损伤^[27]; ④ TACE 联合 HIFU 应用要有一定的顺序, 先行 TACE 后再行 HIFU 治疗可使 HIFU 的治疗时间明显缩短, 可避免或减少 HIFU 治疗后并发症的发生; 若先行 HIFU 会因热凝肿瘤血管影响 TACE 化疗药物和碘化油通过肝动脉进入肿瘤内部, 肿瘤细胞膜的破坏和血管封闭也影响了化疗药物渗入肿瘤细胞内, 从而降低 TACE 的疗效; ⑤ 两者联合应用要有一定的间隔时间。文献报道多是在行 TACE 治疗后 2~3 周行 HIFU 消融术, 这时患者由 TACE 所引起栓塞后综合征的症状已减轻, 肝功能也有所恢复, 可以有效避免两者联合治疗后副反应的叠加。TACE 联合 HIFU 治疗肝癌临床研究并未发现两者副反应叠加的情况, 并且取得满意的疗效^[28]。但有的学者认为 TACE 术后 2 周以上行 HIFU 治疗, 碘油部分已随血流丢失, 不利于 HIFU 能量在肿瘤组织中的沉积, 并且肿瘤周边血管内皮细胞增生活跃, 不利于控制肿瘤的复发, 所以有学者认为最好在行 TACE 术后 1 周左右行 HIFU 治疗。

3. TACE 联合 HIFU 治疗肝癌的疗效评价

评价标准的选择: 在评价 TACE 联合 HIFU 治疗肝癌的疗效时所选择的临床指标主要有: 临床症状缓解程度、AFP 转阴率或下降程度、影像学肿瘤缩小程度、血流情况及生存率等。肝癌作为实体性肿瘤, 评价其介入治疗效果要采用具有可靠性和重复性的评价标准, 常用标准有: 美国国家癌症研究所制定的 RECIST 标准、欧洲肝病学会 (European Association for the Study of the Liver, EASL) 和改良 RECIST 标准。其中 RECIST 标准主要用于实体瘤化疗后疗效评价, 没有考虑肿瘤坏死的程度, 不适合 TACE 术后的疗效评价。EASL 标准在测量肿瘤强化区面积方面较为繁琐, 改良 RECIST 标准只需测量靶病灶存

活肿瘤的最大直径即可进行疗效评价, 简便易行^[29]。改良 RECIST 标准中明确了 FDG-PET、MRI 等技术的应用。近年来有些研究采用该标准评价肝癌局部治疗效果^[30], 标准中主要内容是影像学的评价。

有关影像学评价方法的研究, HIFU 治疗的实时疗效评价以超声为主, 一般以 HIFU 辐照靶区肝脏组织后表现为回声增强这一现象来判断肿瘤坏死程度, 但在判断病灶是否存在残留和局部复发情况方面不具有特异性。超声检查易受到周围组织如骨骼、肠气的影响, 并且受到超声医师经验和细致程度的影响, 不是 HIFU 治疗后疗效评价的首选方法。CT 分辨率高于超声, 能全面客观地反映肿瘤特性, 单纯行 HIFU 治疗后能较为清晰地显示肿瘤部位、边界、血供情况, 尤其是动态增强扫描可以判断肿瘤是否完全坏死及有无复发, 效果较好^[31], 也可以评价单独行 TACE 术后碘油的沉积情况。由于碘油的干扰, CT 不能清晰显示 TACE 联合 HIFU 治疗后肿瘤的血供情况^[32]。MRI 具有对组织分辨率高和多参数多方位成像的优点, 并且无电离辐射, 对术后小肝癌的检出、血管情况、肿瘤内部结构和肿瘤治疗后坏死情况显示较好^[33-34], 尤其是 TACE 术后 MRI 检查可以避免碘油的干扰, 所以较 CT 有着更高的临床应用价值。MRI 可作为 TACE 联合 HIFU 治疗肝癌术后疗效评价的首选影像学检查方法, 但因其费用较高, 临床广泛应用受到一定限制^[35]。

总之, 实体瘤评价标准可以评价肝癌介入术后的近期疗效, 若将中位生存期纳入评价指标, 有利于肿瘤的中、远期疗效的评估和预后判定。随着研究的深入、评价方法的筛选, 对 HIFU 联合 TACE 治疗肝癌疗效的评价会更全面、更客观。

TACE 联合 HIFU 治疗肝癌存在的问题及展望

TACE 联合 HIFU 治疗肝癌是近年来发展起来的治疗肝癌的一种综合介入方法, 临床应用价值逐步得到体现^[36-37]。两者联合治疗肝癌的具体间隔时间及并发症的防治方面值得进一步探讨。因此, 在选择治疗对象时要严格掌握禁忌症和适应症, 同时积极防治并发症, 才能真正体现两者的联合应用价值。

随着 HIFU 设备的改进、增效剂的研发、TACE 超选择插管技术和超声诊断技术的提高, TACE 联合 HIFU 在治疗肝癌方面的临床应用价值会进一步得到体现。对 HIFU 治疗肝癌后免疫功能的深入研究有望在控制肿瘤的复发转移方面起到积极作用。因此, TACE 联合 HIFU 治疗肝癌技术有望成为手术不可切除中晚期肝癌的最佳综合介入治疗方法之一。

参考文献:

- [1] Luo J, Peng ZW, Guo RP, et al. Hepatic resection versus transarterial lipiodol chemoembolization as the initial treatment for large, multiple, and resectable hepatocellular carcinomas: a prospective nonrandomized analysis[J]. Radiology, 2011, 259(1): 286-295.
- [2] 刘玉金, 张秀美, 张家兴, 等. 动脉化疗栓塞辅助手术切除对肝癌患者长期生存的研究[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44(8): 847-851.
- [3] Luo J, Guo RP, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(2): 413-420.
- [4] 潘春华, 朱俊军, 徐爱民, 等. 原发性肝癌介入治疗后急性肾功能衰

- 竭的预防及治疗[J]. 放射学实践, 2010, 25(4): 430-431.
- [5] 赵广生, 徐克, 梁松年, 等. 原发性肝癌 TACE 术后严重并发症原因及预防[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17(11): 773-775.
 - [6] Georgiades CS, Hong K, Geschwind JF. Radiofrequency ablation and chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer J, 2008, 14(2): 117-122.
 - [7] Witjes CD, Verhoef C, Verheul HM, et al. Systemic treatment in hepatocellular carcinoma: 'A small step for man...' [J]. Neth J Med, 2009, 67(3): 86-90.
 - [8] Cabibbo G, Latteri F, Antonucci M, et al. Multimodal approaches to the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2009, 6(3): 159-169.
 - [9] Cao W, Wan Y, Liang ZH, et al. Heated lipiodol as an embolization agent for transhepatic arterial embolization in VX2 rabbit liver cancer model[J]. Eur J Radiol, 2010, 73(2): 412-419.
 - [10] Wiggermann P, Sieron D, Brosche C, et al. Transarterial chemoembolization of Child-A hepatocellular carcinoma: drug-eluting bead TACE (DEB TACE) vs TACE with cisplatin/lipiodol (cTACE)[J]. Med Sci Monit, 2011, 17(4): 189-195.
 - [11] Guan YS, Liu Y, He Q, et al. p53 gene therapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for HCC: one-year follow-up[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(16): 2143-2149.
 - [12] Zhang Y, Deng J, Feng J, et al. Enhancement of antitumor vaccine in ablated hepatocellular carcinoma by high-intensity focused ultrasound[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(28): 3584-3591.
 - [13] Orgera G, Monfardini L, Della VP, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with solid malignancies: evaluation of feasibility, local tumour response and clinical results[J]. Radiol Med, 2011, 116(5): 734-748.
 - [14] Zhang L, Zhu H, Jin C, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins[J]. Eur Radiol, 2009, 19(2): 437-445.
 - [15] Fukuda H, Ito R, Ohto M, et al. Treatment of small hepatocellular carcinomas with US-guided high-intensity focused ultrasound [J]. Ultrasound Med Biol, 2011, 37(8): 1222-1229.
 - [16] Zhu H, Zhou K, Zhang L, et al. High intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for local treatment of hepatocellular carcinoma: role of partial rib resection[J]. Eur J Radiol, 2009, 72(1): 160-166.
 - [17] 金成兵, 朱辉, 王智彪, 等. 肋骨切除术在 HIFU 联合 TACE 治疗中晚期肝癌中的临床价值[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(4): 475-478.
 - [18] 张卫, 邓卫萍, 黄耀. 高强度聚焦超声 (HIFU) 治疗肝癌中应用呼吸控制和人工胸水的安全性观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(5): 43-44.
 - [19] Jung SE, Cho SH, Jang JH, et al. High-intensity focused ultrasound ablation in hepatic and pancreatic cancer: complications [J]. Abdom Imaging, 2011, 36(2): 185-195.
 - [20] Hijnen NM, Heijman E, Kohler MO, et al. Tumour hyperthermia and ablation in rats using a clinical MR-HIFU system equipped with a dedicated small animal set-up[J]. Int J Hyperthermia, 2012, 28(2): 141-155.
 - [21] Mougnot C, Quesson B, de Senneville BD, et al. Three-dimensional spatial and temporal temperature control with MR thermometry-guided focused ultrasound (MRgHIFU)[J]. Magn Reson Med, 2009, 61(3): 603-614.
 - [22] Ho VH, Smith MJ, Slater NK. Effect of magnetite nanoparticle agglomerates on the destruction of tumor spheroids using high intensity focused ultrasound [J]. Ultrasound Med Biol, 2011, 37(1): 169-175.
 - [23] Stride EP, Coussios CC. Cavitation and contrast: the use of bubbles in ultrasound imaging and therapy[J]. Proc Inst Mech Eng H, 2010, 224(2): 171-191.
 - [24] Xu G, Luo G, He L, et al. Follow-up of high-intensity focused ultrasound treatment for patients with hepatocellular carcinoma [J]. Ultrasound Med Biol, 2011, 37(12): 1993-1999.
 - [25] 金成兵, 朱辉, 王智彪, 等. HIFU 联合 TACE 治疗不能手术切除中晚期肝癌的临床分析[J]. 中国超声医学杂志, 2008, 24(8): 741-744.
 - [26] Li CX, Wu PH, Fan WJ, et al. Clinical effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with high intensity focused ultrasound ablation in treatment of large hepatocellular carcinoma [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2009, 89(11): 754-757.
 - [27] Lu X, Suo S, Liu H, et al. Three-dimensional multimodal image non-rigid registration and fusion in a high intensity focused ultrasound system[J]. Comput Aided Surg, 2012, 17(1): 1-12.
 - [28] Jin C, Zhu H, Wang Z, et al. High-intensity focused ultrasound combined with transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: long-term follow-up and clinical analysis[J]. Eur J Radiol, 2011, 80(3): 662-669.
 - [29] 余文昌, 张孔志, 陈示光, 等. 实体瘤反应评价标准、欧洲肝病学会和改良实体瘤反应评价标准评价原发性肝癌化疗栓塞效果一致性的比较[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(8): 766-769.
 - [30] Bargellini I, Vignali C, Cioni R, et al. Hepatocellular carcinoma: CT for tumor response after transarterial chemoembolization in patients exceeding milan criteria: selection parameter for liver transplantation[J]. Radiology, 2010, 255(1): 289-300.
 - [31] Fukuda H, Numata K, Nozaki A, et al. Findings of multidetector row computed tomography of HCCs treated by HIFU ablation [J]. Eur J Radiol, 2012, 81(3): e239-243.
 - [32] 杨正汉, 周诚, 杨大为. 肝细胞癌局部微创治疗后的 CT、MRI 评价[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44(12): 1239-1243.
 - [33] 罗敏, 高源统, 彭文献, 等. 扩散加权序列动态评估原发性肝癌疗效的应用价值[J]. 放射学实践, 2011, 26(1): 55-58.
 - [34] 袁正, 许立超, 叶晓丹, 等. MR 扩散加权成像在肝癌介入治疗后随访中的图像评价[J]. 放射学实践, 2009, 24(11): 1223-1227.
 - [35] Leslie TA, Kennedy JE, Illing RO, et al. High-intensity focused ultrasound ablation of liver tumours: can radiological assessment predict the histological response[J]. Br J Radiol, 2008, 81(967): 564-571.
 - [36] Cao H, Xu Z, Long H, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with high-intensity focused ultrasound for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis of the chinese literature[J]. Ultrasound Med Biol, 2011, 37(7): 1009-1016.
 - [37] Jin C, Zhu H, Wang Z, et al. High-intensity focused ultrasound combined with transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: long-term follow-up and clinical analysis[J]. Eur J Radiol, 2011, 80(3): 662-669.