

高强度聚焦超声治疗的研究进展

夏 梦, 孙江川*

重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆

收稿日期: 2023年3月21日; 录用日期: 2023年4月17日; 发布日期: 2023年4月24日

摘 要

高强度聚焦超声可以通过体外高强度的超声波将能量聚焦于病变部位, 使病变部位发生凝固性坏死, 同时尽量减少对目标区域以外的组织的损害, 由此达到治疗的目的。并且在超声和磁共振的指导下, 高强度聚焦超声聚焦病变组织的精确度更高, 治疗效果和安全性更可靠。高强度聚焦超声作为一种无创、安全的治疗方式, 已广泛应用于实体肿瘤和良性疾病。本文简单回顾了高强度聚焦超声的发展历史和工作的基本原理, 介绍了高强度聚焦超声治疗设备, 以及简要论述了高强度聚焦超声在各种肿瘤和良性疾病中的临床应用。

关键词

高强度聚焦超声, 临床应用, 聚焦超声治疗

Research Advances in High Intensity Focused Ultrasound Therapy

Meng Xia, Jiangchuan Sun*

Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 21st, 2023; accepted: Apr. 17th, 2023; published: Apr. 24th, 2023

Abstract

High-intensity focused ultrasound can be used to focus energy on the lesion through high-intensity ultrasound outside the body, causing coagulative necrosis of the lesion while minimizing damage to tissue outside the target area, thereby achieving treatment. Guided by ultrasound and magnetic resonance, high intensity focused ultrasound can focus on the lesion with greater precision and

*通讯作者。

reliability of treatment and safety. As a non-invasive and safe treatment modality, high-intensity focused ultrasound has been widely used in solid tumours and benign diseases. This article briefly reviews the history of the development and basic principles of high-intensity focused ultrasound, introduces high-intensity focused ultrasound treatment devices, and briefly discusses the clinical applications of high-intensity focused ultrasound in various tumours and benign diseases.

Keywords

High Intensity Focused Ultrasound, Clinical Applications, Focused Ultrasound Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. HIFU 简介

高强度聚焦超声(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)是利用超声波的物理特性,如方向性、可聚焦性和穿透性,通过聚焦换能器聚焦于体内的病变组织,使目标组织因蛋白质变性而发生不可逆的凝固性坏死,而目标区域以外的组织几乎没有明显的损伤,从而达到非侵入性治疗的目的[1]。HIFU 主要通过热效应、空化效应、机械效应、免疫效应机制对组织产生治疗效果而不损伤周围组织,热效应通过体外高强度的超声波使焦点区形成高温,最终病灶就会发生凝固性;空化效应是指在超声作用下生物组织以及液体中的微小气泡在变大、收缩的一系列变化过程中,当声强超过阈值时,空泡急剧震荡,体积剧变以至猝灭。机械效应是指在超声作用下组织细胞高频震动,当超过组织弹性极限时,可以导致蛋白质变性,以达到损伤组织的目的。免疫效应是通过坏死的肿瘤组织,诱导并刺激人体的抗肿瘤的免疫功能[2]。HIFU 治疗由两种成像方式引导:超声[3]和磁共振成像[4]。2004年,磁共振引导的HIFU 消融术被美国食品药品监督管理局批准用于治疗有症状的子宫肌瘤[5]。尽管HIFU 越来越多地被用于不同的医学领域,但其中一个特别热门的领域是肿瘤学[6]。目前治疗恶性肿瘤的方法主要是手术、放疗、化疗和免疫疗法,在寻求优化癌症治疗的过程中,HIFU 正在成为一种有前途的多功能技术,既可以作为一种新型的独立治疗方法,也可以作为一种可以增强现有药物治疗效果的技术。HIFU 治疗作为一种无创治疗技术,已经成功应用于实质性肿瘤和非肿瘤的治疗[7]。

2. HIFU 治疗系统设备

HIFU 治疗设备一般由医生工作站、扫描运动装置、治疗床、治疗头、水处理装置部分组成[8]。治疗头主要包含了超声发射装置和显像定位探头,其中压电超声换能器的机械运动决定了焦点的位置,超声束的电子转向提供了对焦点位置的精细控制,以传递治疗性超声束。HIFU 用于监测治疗的成像方式主要是超声波和磁共振成像(MRI),治疗期间的实时成像对于确保治疗过程中患者的安全和治疗的有效性至关重要。MRI 具有较高的解剖分辨率和对肿瘤检测的敏感性,可以准确地规划要瞄准和治疗的组织[9]。与磁共振引导的聚焦超声相比,超声成像更方便,在机械上更兼容,并提供与治疗相同形式的能量用于图像引导。超声引导的聚焦超声在术前定位目标肿瘤方面效果良好,但在术中评估治疗边界方面效果不佳。

3. HIFU 的临床应用

HIFU 作为一种具有广大发展前景的无侵入性、安全的治疗方式,已广泛应用于恶性肿瘤和良性疾病。

中华医学会在 2005 年发布的《高强度聚焦超声肿瘤治疗系统临床应用指南(试行)》中规定 HIFU 适用于治疗组织器官的实体肿瘤, 包括肝脏肿瘤、乳腺肿瘤、子宫肌瘤、子宫腺肌病、良性前列腺增生和前列腺癌等[10]。

3.1. 肝脏肿瘤

HIFU 很早就被用于治疗原发性和转移性肝脏肿瘤。如今 HIFU 被成功地用于治疗肝细胞癌, 单独或与经导管动脉化疗栓塞术联合使用。HIFU 的高安全性使得一小部分不适合经导管动脉化疗栓塞术的 Child-Pugh C 肝硬化患者可以接受肝移植[11]。Wu 等报道在接受治疗的 30 例恶性肿瘤患者中, HIFU 治疗后行手术切除的病理标本的结果显示治疗组织表现为均匀凝固性坏死, 肿瘤细胞不可逆死亡, 肿瘤血管严重损伤, 肿瘤完全消融[12]。有证据表明经导管动脉化疗栓塞技术联合 HIFU 治疗原发性肝癌总体缓解率较高, 可充分杀伤肿瘤细胞, 降低术后局部复发和转移率, 不良反应少, 与经导管动脉化疗栓塞技术单独使用治疗肝脏肿瘤相比, 联合 HIFU 治疗后的长期生存率更高[13], 总的来说, HIFU 可以延长肝癌患者的长期生存率和生活质量[14]。

3.2. 乳腺癌和乳腺纤维腺瘤

乳腺癌和纤维腺瘤最常规的治疗方式是通过手术切除病灶, 对于手术高危患者和想要保留乳房的患者来说, HIFU 是一种有效的非手术治疗方法。Wu 等研究者报道的经 HIFU 治疗的 22 例乳腺癌患者的 5 年无病生存率和无复发生存率分别为 95% 和 89% [15]。Peek 等的一项研究表明, 51 例平均直径 2.6 cm 纤维腺瘤患者在经 HIFU 治疗结束 12 个月后的随访中, 患者的病灶明显缩小了 43.2% [16]。然而, 由于缺乏病理标本来评估治疗边缘的状况, 需要术后基于影像学进行治疗评估, 而不是传统的组织病理学, 这也是目前 HIFU 的一个局限。

3.3. 前列腺癌和良性前列腺疾病

前列腺癌是男性癌症相关死亡的最常见原因之一, 良性前列腺增生是中老年男性最常见的疾病之一。因 HIFU 具有麻醉要求低、感染风险小等优点, 对年老体弱, 有其他合并症及明显手术禁忌症的患者, HIFU 已成功应用于良性前列腺增生治疗, 使前列腺组织发生不可逆性改变, 但有研究表明, 在经 HIFU 治疗后的部分良性前列腺增生患者中, 治疗结束后一定时间内仍然需要接受前列腺切除手术[17]。Guillaumier 等人针对 2006 年至 2015 年期间接受 HIFU 治疗的 625 名非转移性前列腺癌患者的一项多中心研究中, 5 年的总生存率为 99% [18]。

3.4. 子宫肌瘤

子宫肌瘤是育龄期女性最常见的良性疾病。2004 年, HIFU 被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗子宫肌瘤。自 HIFU 应用于子宫肌瘤的临床治疗后, 有研究证实, 经 HIFU 治疗术后 2 年的子宫肌瘤及子宫体积均呈缩小趋势, 症状以及生活质量术后较术前明显改善[19]。HIFU 作为一种有效和安全的治疗有症状子宫肌瘤的方法, 对于想要保留子宫的育龄期女性患者来说是一种不错的治疗选择。并且, 对于继发性子宫肌瘤切除术患者来说, HIFU 治疗比二次子宫肌瘤切除术更能长期缓解症状, 再次干预的时间间隔更长, 并发症发生率更小, 但在 5 年/8 年内的远期再干预风险无显著差异[20]。与其他治疗方式相比, 选择 HIFU 治疗的患者的麻醉风险、术后感染风险更低, 住院时间更短, 术后恢复更快[21]。有研究证实 HIFU 治疗对有生育要求的子宫肌瘤患者是安全的, HIFU 有助于降低自然流产等不良妊娠事件的发生率, 但 HIFU 与腹腔镜下子宫肌瘤切除术后子宫肌瘤患者的妊娠率无统计学意义差异[22] [23]。

4. HIFU 的并发症

HIFU 治疗的并发症的发生率较其他方式明显降低, 尤其体现了 HIFU 无创治疗的优势以及治疗的安全性[24] [25]。虽然 HIFU 并发症的发生率很低, 但是也不能忽视。HIFU 治疗的常见并发症有: 发热、疼痛、皮肤灼伤、恶心呕吐、周围神经损伤、肠道损伤等[26]。出现这些并发症的原因可能是麻醉药品的副作用、热量过于集中、术前肠道准备不充分等, 疼痛可以通过口服非甾体类抗炎药使其缓解, 以及在治疗过程中多观察患者反应以及治疗区皮肤的情况, 以降低患者皮肤灼伤的发生率。随着技术的进步和操作人员经验的提高, HIFU 的并发症率将进一步降低[27]。

5. 结语

HIFU 在临床应用中提供了一种非侵入性、安全有效的物理治疗方法, 目前主要应用于恶性肿瘤和良性疾病, 它能保留患者的正常组织和功能, 并精确地消融肿瘤病灶, 延长患者生命, 提高患者的生活质量。但许多其他的潜在临床应用、更大规模的临床试验、HIFU 治疗的风险以及其本身的局限性还有待研究。

参考文献

- [1] Shehata Elhelf, I.A., Albahar, H., Shah, U., *et al.* (2018) High Intensity Focused Ultrasound: The Fundamentals, Clinical Applications and Research Trends. *Diagnostic and Interventional Imaging*, **99**, 349-359. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2018.03.001>
- [2] 贾淑平, 赵亮, 蒋荷娟. 高强度聚焦超声消融术在肿瘤治疗方面的应用进展[J]. 中国医疗器械信息, 2019, 25(9): 48-50.
- [3] Lee, J.Y., Chung, H.H., Kang, S.Y., *et al.* (2020) Portable Ultrasound-Guided High-Intensity Focused Ultrasound with Functions for Safe and Rapid Ablation: Prospective Clinical Trial for Uterine Fibroids—Short-Term and Long-Term Results. *European Radiology*, **30**, 1554-1563. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06468-2>
- [4] Shah, B., Lehman, V.T., Kaufmann, T.J., *et al.* (2020) Advanced MRI Techniques for Transcranial High Intensity Focused Ultrasound Targeting. *Brain*, **143**, 2664-2672. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa107>
- [5] Anneveldt, K.J., van't Oever, H.J., Nijholt, I.M., *et al.* (2021) Systematic Review of Reproductive Outcomes after High Intensity Focused Ultrasound Treatment of Uterine Fibroids. *European Journal of Radiology*, **141**, Article ID: 109801. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109801>
- [6] Dosanjh, A., Harvey, P., Baldwin, S., *et al.* (2021) High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate Cancer: A National Cohort Study Focusing on the Development of Stricture and Fistulae. *European Urology Focus*, **7**, 340-346. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.11.014>
- [7] Shi, S., Ni, G., Ling, L., *et al.* (2020) High-Intensity Focused Ultrasound in the Treatment of Abdominal Wall Endometriosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, **27**, 704-711. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.06.012>
- [8] 贾淑平, 赵亮, 蒋荷娟. 高强度聚焦超声消融术在肿瘤治疗方面的应用进展[J]. 中国医疗器械信息, 2019, 25(9): 48-50.
- [9] Izadifar, Z., Izadifar, Z., Chapman, D. and Babyn, P. (2020) An Introduction to High Intensity Focused Ultrasound: Systematic Review on Principles, Devices, and Clinical Applications. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 460. <https://doi.org/10.3390/jcm9020460>
- [10] 高强度聚焦超声肿瘤治疗系统临床应用指南(试行) [J]. 中华医学杂志, 2005(12): 796-797.
- [11] Jun, M.-J., Shim, J.H., Kim, S.Y., *et al.* (2014) Clinical Implications of Preoperative and Intraoperative Liver Biopsies for Evaluating Donor Steatosis in Living Related Liver Transplantation. *Liver Transplantation*, **20**, 437-445. <https://doi.org/10.1002/lt.23832>
- [12] Wu, F., Chen, W.-Z., Bai, J., *et al.* (2001) Pathological Changes in Human Malignant Carcinoma Treated with High-Intensity Focused Ultrasound. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **27**, 1099-1106. [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(01\)00389-1](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(01)00389-1)
- [13] Luo, Y. and Jiang, Y. (2019) Comparison of Efficiency of TACE plus HIFU and TACE Alone on Patients with Primary Liver Cancer. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **29**, 414-417. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.05.414>

- [14] Wu, F., Wang, Z.-B., Chen, W.-Z., *et al.* (2005) Advanced Hepatocellular Carcinoma: Treatment with High-Intensity Focused Ultrasound Ablation Combined with Transcatheter Arterial Embolization. *Radiology*, **235**, 659-667. <https://doi.org/10.1148/radiol.2352030916>
- [15] Wu, F., Wang, Z.-B., Zhu, H., *et al.* (2005) Extracorporeal High Intensity Focused Ultrasound Treatment for Patients with Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **92**, 51-60. <https://doi.org/10.1007/s10549-004-5778-7>
- [16] Peek, M., Ahmed, M. and Douek, M. (2015) Circumferential High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) in the Treatment of Breast Fibroadenomata: The HIFU-F Trial. *European Journal of Surgical Oncology*, **41**, S51. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.03.126>
- [17] Madersbacher, S., Schatzl, G., Djavan, B., Stulnig, T. and Marberger, M. (2000) Long-Term Outcome of Transrectal High-Intensity Focused Ultrasound Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia. *European Urology*, **37**, 687-694. <https://doi.org/10.1159/000020219>
- [18] Guillaumier, S., Peters, M., Arya, M., *et al.* (2018) A Multicentre Study of 5-Year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *European Urology*, **74**, 422-429. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.06.006>
- [19] 徐小娟, 刘晓芳, 何佳. 高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤 2 年随访结果分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(2): 214-218.
- [20] Liu, X., Tang, J., Luo, Y., Wang, Y., Song, L. and Wang, W. (2020) Comparison of High-Intensity Focused Ultrasound Ablation and Secondary Myomectomy for Recurrent Symptomatic Uterine Fibroids Following Myomectomy: A Retrospective Study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **127**, 1422-1428. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16262>
- [21] 刘政, 田锦, 张惠, 米成嵘. 利用超声造影评估高强度聚焦超声和子宫动脉栓塞治疗子宫肌瘤疗效差异[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(8): 633-638.
- [22] 许温馨, 邹敏, 熊郁, 等. 高强度聚焦超声治疗后子宫肌瘤患者妊娠情况分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(1): 117-122.
- [23] Jiang, Z., Li, Q., Li, W., *et al.* (2021) A Comparative Analysis of Pregnancy Outcomes of Patients with Uterine Fibroids after High Intensity Focused Ultrasound Ablation and Laparoscopic Myomectomy: A Retrospective Study. *International Journal of Hyperthermia*, **38**, 79-84. <https://doi.org/10.1080/02656736.2021.1874547>
- [24] Liu, Y., Ran, W., Shen, Y., Feng, W. and Yi, J. (2017) High-Intensity Focused Ultrasound and Laparoscopic Myomectomy in the Treatment of Uterine Fibroids: A Comparative Study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **124**, 36-39. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14745>
- [25] Wang, Y.-B., Ma, R., Wang, Z.-B., *et al.* (2022) Transcatheter Arterial Chemoembolization in Combination with High-Intensity Focused Ultrasound for Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 797349. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.797349>
- [26] 中国医师协会聚焦超声消融手术临床应用技术规范制定专家委员会. 聚焦超声消融手术临床应用技术规范专家共识(2020 年版) [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(13): 974-977.
- [27] Liu, Y., Zhang, W.W., He, M., *et al.* (2018) Adverse Effect Analysis of High-Intensity Focused Ultrasound in the Treatment of Benign Uterine Diseases. *International Journal of Hyperthermia*, **35**, 56-61. <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1473894>