

研究报告

# 高能聚焦超声热治疗恶性肿瘤的初步探索

## 附 78 例治疗临床应用报告

何申成, 熊六林, 于晋生, 兰江  
(北京医科大学北京人民医院, 北京 100034)

**[摘要]** 目的 了解 HIFU 技术治疗癌瘤的临床效果和安全性。方法 应用 FEP-BY01 型高能聚焦超声肿瘤治疗机临床治疗 78 例中晚期腹腔、盆腔、多种脏器癌瘤, 并将全部病例分为空腔脏器和实质脏器癌瘤两大类, 按各自的标准进行疗效判断, 并从疼痛、皮肤的灼伤、腔肠出血、穿孔及其它方面进行安全判断。结果 空腔脏器肿瘤 32 例, 出院时 65.6% 肿瘤脱落消失, 34.4% 萎缩。实质脏器癌瘤 46 例; 治疗后 15.6% 显著疗效, 80.4% 有效, 无效 4.3% (因肋骨阻挡), 与放化疗合用可加速肿瘤脱落或萎缩。结论 HIFU 技术对控制肿瘤有肯定疗效, 并且安全可靠, 值得推广应用; 其相关医学基础研究须尽快开展。

**[关键词]** 癌; 热疗; 体外聚焦; 超声

HIFU (High Intensive Focused Ultrasound) 技术即高能聚焦超声技术, 又称 Focused Extracorporeal Pyrotherapy 技术 (简称 FEP), 它是近几年出现的一项利用热能抗癌的新方法。

人类企盼用热能治疗癌症的努力已进行了数千年, 这一努力直到 90 年代第三代高温治疗机为止, 大部分时间消耗在 42~44℃ 温度治疗研究上, 而在临床方面反映出效果则呈现不可重复和不稳定, 现在人们把这一温度段称为“高温治疗”。

90 年代初, 人们充分利用了当代高科技的迅速发展, 将恶性肿瘤热治疗的局部温度提高到 70℃ 以上, 取得了稳定的可重复的肿瘤细胞变性坏死、凝固坏死和更高温度 (>100℃) 的肿瘤细胞热消融结果, 这一发现极大地鼓舞了研究人员, 人们把这一温度段的治疗称为“热疗”。

一个涌动的“热疗”高潮正在全世界兴起。但在热疗研究中由于存在着几个技术障碍尚未完全突破和热疗的一些副作用难以消除, 而迟迟不能进入临床实用。这些技术障碍之一是世界尚未研究成功无创测温技术。穿刺温度测量存在着双向误差因素; 另一个是焦点声强尚未制定出统一的测量方法, 它们妨碍了定量研究。国内外临床实验应用中

存在着出血、皮肤灼伤率大 (7%~20%)、疼痛、需麻醉等, 而且一次治疗体积过小也在一定程度上限制了它的推广应用。

获得 70℃ 以上的治疗温度目前多采用多振元超声体外聚焦的方法, 选择超声是因它在穿透人体组织时指向性良好、脂肪不过热, 选择多振元体外发射体内聚焦是因为可以提高输入能量, 制造高温而又不造成严重的入射区损伤。

笔者充分利用了自己从事体外碎石技术研制近 20 年的经验, 制造成功 FEP-BY01 型高能聚焦超声肿瘤治疗机, 并使用该机在临床治疗各种腹腔、盆腔癌瘤 78 例, 施治 507 人次, 取得较满意的临床效果, 有关资料报告于下:

### 1 一般资料

病例总数为 78 例。其中男性 44 例, 女性 34 例, 年龄分布为 13~84 岁, 平均 56.8 岁; 尚有 24 例因属先期安全性验证或非癌良性增长不能列入统计。病种分类为空腔脏器肿瘤 32 例, 包括原发直肠癌及原位复发癌 17 例, 膀胱癌 8 例, 结肠癌及其转移癌 6 例, 胃癌 1 例; 实质脏器肿瘤 46 例, 包括原发肝癌及继发肝癌 12 例, 前列腺癌 6

1. 收稿日期: 1999-07-14

2. 何申成 (1944-), 男, 河北省深县人, 北京医科大学、北京人民医院研究员

例，胰腺癌 13 例，肾癌 1 例，肾上腺癌或肾上腺转移癌 5 例，胆囊癌 3 例，其它恶性肿瘤如脂肪肉瘤、子宫内膜癌、鼠蹊部淋巴转移等共 7 例。上述肿瘤均分布在腹腔、盆腔或体表浅层，癌瘤最小者  $\phi 20\text{mm}$ ，最大者  $\phi 180\text{mm}$ ，癌病理分类均在常见范围内。

## 2 治疗设备及治疗应用参数

北京贝仪医疗设备厂 FEP-BY01 [生产文号：国药管械(试)字第 301073 号] 型高能聚焦超声肿瘤治疗机(图 1)。

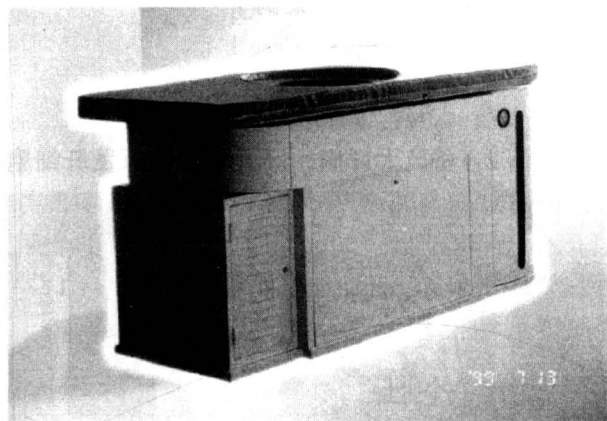


图 1 FEP-BY01 型高能聚焦超声肿瘤治疗机

Fig.1 FEP-BY01 type HIFU  
therapeutic machine

治疗应用参数。输入电功率 1.0~2.0kW，焦点大小为 3 mm×3 mm×10 mm，效应区 6 mm×6 mm×10 mm，靶皮距 1~15 cm 连续可调，焦点声强为输入功率 1000 W 时，1000 W/cm<sup>2</sup>，焦点温度 70~100℃，单次脉冲段 0.1~0.2 s，占空段 0.2~0.36 s，单点幅照次数 30~70 个单次脉冲，治疗方式为计算机控制下的全自动累积方式；78 例病人共治疗 507 人次，每人治疗耗时 1~2 h，纯发射时间累积为 10.3~25 min，最大治疗体积 150 cm<sup>3</sup>，平均 83.7 cm<sup>3</sup>。

## 3 病例选择及疗效判断标准

使用机载 B 超可观察到肿瘤全貌者；  
不合并心肝肾脑严重功能衰竭者；  
无严重凝血机制障碍者。

治疗极限判断标准 为避免皮肤灼伤，以皮肤皮下温度达 45℃ 为治疗极限。研究人员发现，当皮肤皮下的 B 超图像出现“极限温度现象”即皮

肤皮下厚度增强 1 倍，超声反射明显增强时，皮肤温度在 45℃ 左右。

疗效判断标准 70~100℃ 热疗效果不宜完全套用 CR、PR、DR 标准。这一标准在空腔脏器肿瘤热疗中适用，而对实质性脏器肿瘤的热疗效果，应当由癌细胞热杀灭与否来区分。具体地讲，可以用癌组织的超声反射波图像由低回声变为中度或高度增强回声来区分，凝固坏死时 B 超图像呈不可消隐的“白化现象”，或结合多点穿刺活检，或 PET 正电子扫描来综合判定。

我们将实质性脏器癌的热疗疗效分为三级标准：一为显著疗效，包括 B 超反射波中度或高度增强，各点穿刺均为组织坏死，PET 检查癌组织 FDG 不显影，临床症状明显好转，麻醉止痛药停用；二为有效，包括 B 超反射波中度以上增强，活检标本有坏死现象，PET 检查 FDG 扫描大部分不显影，少量仍显影，临床症状好转，止痛药用量减少；三为无效，包括 B 超反射波无改变，活检穿刺无坏死发生，PET 检查无明显显影缺损，临床症状无好转，止痛药用量不减。

制定此标准的原因是：在实质脏器内 HIFU 治疗制造的完全性凝固或变性坏死包块由于没有排出通道，究竟何时能完全吸收目前还不清楚，但 HIFU 治疗导致的癌坏死已使癌失去了对人体生命的威胁作用。

## 4 治疗原则及治疗效果

(1) 分次治疗的顺序。累积式热疗往往要根据肿瘤大小进行分次治疗，但需要注意先治疗远发射器平面，再逐次靠近发射器，以避免近侧平面幅照后组织变性造成远侧面治疗时的幅照阻挡。

(2) 扩大治疗原则。为减少热疗后癌复发和提高远期生存率，在有形癌组织完全杀死的同时，需要根据不同的脏器、不同的癌病理分类，对超声波所见癌肿的边缘适应地扩大治疗范围。

(3) 治疗效果。78 例治疗效果按空腔脏器肿瘤和实质性脏器肿瘤分为两大类统计(表 1、表 2)。

案例 1：一膀胱癌患者，中低分化移行上皮癌 GIII 期，分期 T<sub>3</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub> 级，右壁肿瘤 120 mm×43 mm×60 mm，肿瘤已浸膀胱全层并在壁外形成  $\phi 40\text{mm}$  浸润包块，治疗时先予加速器 3000CGY，再热疗 5 次，出院 1 个月后，肿瘤全部消失，至今生存 11 个月无复发，获 CR 效果(图 2，图 3)。

表1 空腔脏器癌治疗效果统计

Table 1 Statistical table of therapeutic results of vacant visera tumors

	例数	CR	PR	无效
直肠癌	17	12	5	0
膀胱癌	8	7	1	0
结肠癌	6	1	5	0
胃癌	1	1	0	0
总计	32	21 (65.6%)	11 (34.4%)	0



图3 案例1

Fig.3 Case 1

膀胱移行细胞癌 (T<sub>3</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub>) 治疗后 CT, 肿瘤消失, 基底增厚

案例2: 一巨大肝癌, 肝大平脐, 原发肝细胞癌, 肿瘤大小 110mm×80mm×65mm, 热疗 8 次, 经介入导管注入 5Fu500mg×3 次, 治疗后 1 个月, 肿瘤萎缩 >50%, 肝回缩至肋缘上, 已存活 11 个月 (图 4, 图 5)。



图2 案例1

Fig.2 Case 1

膀胱移行细胞癌 (T<sub>3</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub>) 治疗前 CT, 肿瘤大小 120mm×60mm×43mm

### 5 治疗安全性

(1) 麻醉问题。78 例病例, 507 次治疗均未采用任何麻醉, 治疗过程执行血压、心率、呼吸监视。

表2 实质脏器癌治疗效果统计

Table 2 Statistical table of therapeutic results of visera tumors

	例数	显效	有效	无效	备注
肝癌	12	1	10	1	失败因肋骨阻挡
胰癌	13	3	10	0	
肾癌	1	0	1	0	
肾上腺癌	5	0	4	1	失败因肋骨阻挡
胆囊癌	3	0	3	0	
前列腺癌	6	1	5	0	
脂肪肉瘤	2	2	0	0	
子宫内膜癌	2	0	2	0	
淋巴结转移癌	2	0	2	0	
总计	46	7 (15.3%)	37 (80.4%)	2 (4.3%)	

(2) 治疗并发症。全部病例 507 次治疗, 无一例发生皮肤灼伤; 全部病例未发生内出血、空腔脏器穿孔并发症; 全部病例的血、尿、便及生化检查无明显改变。

### 6 讨论

(1) 现代抗癌技术, 主要集中在手术、放疗、化疗三个方面。虽然都有一定的疗效, 但各有其局限性, 即使进行联合治疗, 多数病人仍然难以持久

生存, 而且三种治疗手段存在着给患者带来痛苦和副作用, 尤其是降低机体免疫力而增加复发的可能。

通过 78 例癌瘤的热疗, 基本可以看到热疗没有明显副作用。其杀灭能力呈现两种效果, 一种是空腔肿瘤可以在热疗后坏死、脱落, 明显又直观地见到治疗效果; 第二种是实质性脏器肿瘤, 热疗可以造成肿瘤的完全坏死。热疗因无疼痛, 勿需麻醉, 不灼伤皮肤等, 具无明显副作用的优势, 因

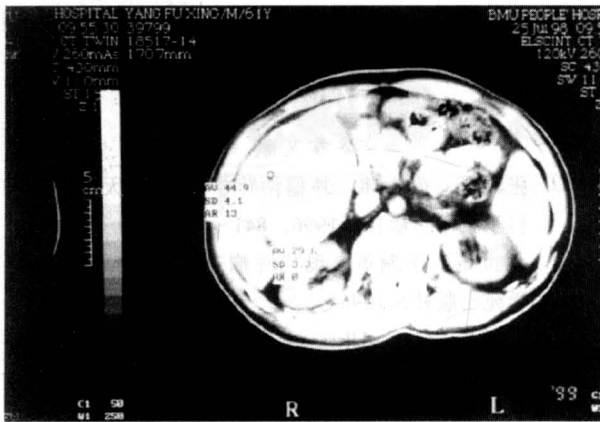


图 4 案例 2

Fig.4 Case 2

原发大块肝癌治疗前 CT,  
肿瘤大小 110mm×80mm×65mm



图 5 案例 2

Fig.5 Case 2

原发大块肝癌治疗后 CT, 肿瘤萎缩 >50%

此，热疗应当成为在目前常用的手术、放疗、化疗三种治疗技术之外的又一个新技术。另外，热疗不排斥其它治疗技术，如合理地将它与三种技术综合应用，相信会明显地增强效果，降低了放化疗的副作用，例如热疗与半量放疗在直肠癌、膀胱癌治疗中的综合应用，可大大加快癌症完全脱落的时间，同时避免或大大降低了放疗副作用。热疗与放疗在肝癌治疗中的合理配合应用，可使变性坏死癌组织发生较快的萎缩，同时又不发生化疗副作用。

(2) 欲保证无皮肤灼伤，关键在于不应用麻醉和严密观察皮肤超声回波的“温度极限现象”。国内外热治疗机造成皮肤灼伤的原因在于采取了麻醉，麻醉使皮肤失去了知觉，切断了皮肤对热痛感觉的反射输入信号，因此，当皮肤皮下过热时难以

作出有效的反应，从而导致皮肤灼伤的发生。FEP-BY01 治疗机的能量输入不会造成皮肤痛感，自然无需麻醉，也就是在皮肤下的热量蓄积升温时间要大大延长，在皮肤产生热痛之前，治疗就结束了，因而有效避免了皮肤灼伤。人体组织可以耐受的温度是 45℃，因此治疗时皮肤温度不能超过 45℃，问题是采取什么方法去判定这一极限温度，穿刺温度传感器是一种方法但有创伤。笔者在动物实验中发现，当传感器温度达 45℃ 左右时，诊断超声图像会发生皮肤皮下的增厚（大约 1 倍）增白（回波加强）现象，利用这种信号作治疗中止信号就可避免皮肤灼伤的发生。

(3) “超声热粘连现象”的发现使热治疗避免了空腔脏器壁的损伤。在 FEP-BY01 热疗机早期实验中，研究人员发现当高能超声幅照肠壁并形成热损伤时，幅照后即刻解剖时发现热损伤区域有明显的大网膜与肠壁粘连现象发生。如果不及时分离，一周后则形成密不可分的纤维粘连。当临床治疗胃肠道肿瘤时，首先治疗脏器的浆膜缘，造成人工粘连，而后再治疗粘膜缘，当坏死肿瘤向肠腔脱落，壁层纤维化则会起到明显的保护作用。所以在临床数十例空腔脏器肿瘤治疗中，没有发生过穿孔并发症。

(4) 模拟动物模型避免了无创测温技术的缺陷。目前全世界尚未研究成功能可靠用于人的无创测温技术，因为通常采用热电偶传感器穿刺测温方法，这种方法测得的结果并非组织的实际温度，带有明显的正负误差，对热疗而言这种点状测温益发困难。笔者在全部治疗中，没有采用这种方法，而是充分利用了大动物（猪）的内脏模拟 HIFU 治疗模型的测温结果来指导相同脏器肿瘤的实际治疗，尽管这一方法尚难以达到定量研究，但它使治疗进入了实用阶段。

(5) 点累积方式最大程度地扩大了单次治疗体积。累积方式就是将治疗野内的肿瘤组织划分为无数个点，每个点大小略小于焦点的实际大小，这样可保证治疗点移动时不遗漏肿瘤细胞，治疗时计算机自控可完成点一点成线，线一线成面，面一面成体的治疗程序，由于在每个点的治疗数据中采取了发射时间/占空时间 = 1/2 的原理，使总的幅照剂量明显下降并充分利用声能，才使一次治疗达到 150 cm<sup>3</sup> 杀灭体积，同时避免了通道组织的热蓄积，取得了深腹部脏器肿瘤的治疗成功。

(6) 适当扩大治疗域是提高远期生存率减少复发率的关键。恶性肿瘤最大的威胁是其复发和转移的特性,而这种复发转移多由瘤组织面和四周游离细胞形成。因此,在治疗局部肿瘤时,不仅要包括肿瘤本身,还应当至少向四周扩大 2~5cm,消灭肿瘤周围瘤细胞是至关重要的。例如本文提及的巨大膀胱癌(T<sub>3</sub>),临床治愈至今 10 个月未见复发就可能得益于此治疗原则。

(7) FEP 技术是肿瘤局部治疗方法,它只有与其它技术并用,才能取得最佳效果。我们在治疗例中发现,胰头癌治疗后仍可能瘢痕挛缩导致黄疸,而如果实施胆肠吻合可避免这种继发并发症。又如空腔脏器肿瘤若热疗前加用半量化疗,可使肿瘤脱落时间在一个月内即可发生。反之,孤立应用 FEP 技术,脱落时间会延长至 2~3 个月。又如,实质脏器在热疗后适当配合小剂量化疗,可加速肿瘤的萎缩速度,一例巨大肝癌在热化综合治疗下,2 个月左右即萎缩 50%,即说明这一点。另由于综合应用放、热、化治疗使得放、化的剂量明显减小,治疗作用明显加强。

简言之, FEP 技术克服了麻醉、疼痛、皮肤灼伤、出血、穿孔等技术难点与并发症,同时因 HIFU 技术对恶性肿瘤治疗选择性不严格,说明适宜症较宽,疗效确实,易于被患者接受,目前

HIFU 技术已将治疗腹盆腔深层脏器肿瘤推进到临床实用阶段。

#### 参考文献

- [1] 张天泽,徐光炜. 肿瘤治疗学 [M], 天津: 天津科学技术出版社, 1996, 841~871
- [2] 林世寅,李瑞英. 现代肿瘤热疗学 [M], 北京: 学苑出版社, 1996
- [3] Ter-Hear G R. Ultrasound beam surgery [J], *Ultrasound Med. Biol.*, 1995, 21 (9): 1085~1100
- [4] Vallancien G, Charter-Kastler E, Chopin D, et al. Focused extracorporeal pyrotherapy [J]. *Experimental results. Eur. Urol.*, 1991, (20): 211~215
- [5] Beate Rau, Peter Wust, Peter Hohen Berger MD, et al. Preoperative hyperthermia combined with radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer [J]. *Annals of Surgery*, 227 (3): 380~389
- [6] Vallancien G, Haroum M, Guillonau B, et al. Ablation of bladder tumors with focus extracorporeal pyrotherapy [J]. *J-Urol*, 1996, 47 (2): 204~207
- [7] Stehan Madersbacher, Markus Pedevilla, Lorri Vingers, et al. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in Vivo [J]. *Cancer Research*, 1995, 55, 3346~3351
- [8] Bataille N, Vallancien G. Antitumoral local effect & metastatic risk of focused extracorporeal pyrotherapy on daning r-3327 tumors [J]. *Eur. Urol.*, 29 (1): 72~37

## The Preliminary Study On Malignant Tumors Effects of High Intensive Focused Ultrasound

—A Primary Clinical Report On 78 Cases of Malignant Tumors in HIFU Therapy

He Shenxu Xiong Liulin Yu jinsheng Lan Jiang  
(Applied Research Institute of Lithotripsy, People's Hospital,  
Beijing Medical University, Beijing 100034, China)

[Abstract] **Aim** To evaluate the clinical effect and safety of high intensive focused ultrasound (HIFU). **Methods** 78 cases malignant tumors in abdomen and pelvis were classified into two groups: hollow organic tumors group such as carcinomas of ractum and bladder etc. and solid organic tumors group such as carcinomas of liver and pancreas etc. were treated by FEP-BY01 pyrotherapier. The clinical effect was evaluated by different criterion according to their group and the safety was evaluated from painness, skin burning, intestine bleeding, perforation and other aspects. **Results** In 32 cases of hollow organic tumors, CR (Complete Remission) is 65. 6%, PR (Partial Remission) is 34. 4% at discharge. In 46 cases of solid organic tumors, marked effect rate is 15. 6%, effect rate is 80. 4%, and non-effect rate is 4. 3% (because of ribber stopping ultrasound). HIFU combined with a lower dosage radiotherapy and chemotherapy can speed up tumor falling off or atrophy. **Conclusions** The HIFU is a kind of safe and effective method to treat abdominal malignant tumor, worth being popularized.

[Key words] malignant tumor; pyrotherapy; extracorporeal focused; ultrasound