

肿 瘤

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001702

高强度聚焦超声治疗前列腺癌的临床进展

张 栋¹, 苏 瑞², 程 跃², 严泽军², 马 琪²

(1. 宁波大学医学院泌尿外科, 宁波 315211;

2. 宁波市第一医院泌尿外科、泌尿系疾病转化医学研究宁波市重点实验室, 宁波 315010)

【摘 要】高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)作为一种微创治疗手段,相比于手术有着创伤小、并发症少的优点,目前已应用于肿瘤的治疗,尤其是在前列腺癌的局部治疗方面,在国内外取得了一定进展,本文就前列腺癌 HIFU 治疗的现状作一综述。

【关键词】高强度聚焦超声;前列腺癌

【中图分类号】R730.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-03-12

Clinical progress of HIFU in the treatment of prostate cancer

Zhang Dong¹, Su Rui², Cheng Yue², Yan Zejun², Ma Qi²

(1. Department of Urology, Medical School of Ningbo University; 2. Department of Urology,

Ningbo First Hospital, Key Laboratory of Translational Medicine of Urological Diseases in Ningbo)

【Abstract】As a minimally invasive treatment, high focused ultrasound (HIFU) has the advantages of less trauma and fewer complications than surgery, and has been widely used in the treatment of tumors. In recent years, HIFU has been widely performed to treat localized prostate cancer. This article reviews current applications of HIFU in prostate cancer.

【Key words】high intensity focused ultrasound; prostate cancer

前列腺癌是男性泌尿系统最常见的肿瘤之一,其发病率逐年上升^[1]。前列腺癌根治性手术是目前治疗局限性前列腺癌的重要手段,然而手术创伤相对较大,术后可能发生的性功能障碍和尿失禁等并发症对患者的生活质量会造成不良影响^[2]。根治性放疗是治疗局限性前列腺癌的另一种重要治疗手段,然而放疗也可能带来勃起功能、肠道功能和排尿功能方面的并发症^[3]。高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)是一种用精确聚焦的超声能量来治疗疾病的微创治疗手段。在针对前列腺癌的治疗中, HIFU 能在 72 s 内升高肿瘤组织的温度达 70 ℃~80 ℃,从而破坏组织的结构,使前列腺中的肿瘤组织凝固性坏死,同时前列腺外部的组织结构不被损伤^[3-4]。因此, HIFU 可以在保证治疗效率的基

础上,降低临床并发症,特别是对于年老体弱、合并多种基础疾病、无法耐受手术治疗的局限性前列腺癌患者^[5],是一种有价值的临床治疗手段。本文将就前列腺癌 HIFU 治疗的现状作一综述。

1 原 理

HIFU 是一种微创的治疗方案,临床上目前主要应用于乳腺癌、肝癌、骨肉瘤、前列腺癌等肿瘤的治疗,并取得了明显的疗效。HIFU 的原理首先是通过体外发射超声波聚焦于局部的病变组织,使肿瘤组织的温度在短期内上升达 70 ℃~80 ℃,从而使细胞膜和蛋白质变性,发生凝固性坏死;其次是通过空化效应和机械效应使靶区聚焦产生热效应的同时,靶区肿瘤组织受正负声压作用形成空腔并变大、压缩、闭合。空化气泡因急剧压缩出现微爆炸,产生冲击波,通过物理作用破坏肿瘤的高分子化学键。同时形成不饱和高活性的自由基,引起一系列生化反应,导致靶细胞破坏^[6-7]。最终,肿瘤细胞死亡,而焦点以外的组织没有受到明显影响^[8]。

作者简介:张 栋, Email: 549571461@qq.com,

研究方向:泌尿系肿瘤。

通信作者:马 琪, Email: qi.ma@eyou.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81272828);浙江省自然科学基金资助项目(编号:LY17H050001);浙江省医药卫生计划资助项目(编号:2006B115)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180517.1321.010.html>
(2018-05-19)

2 设备

目前运用于治疗前列腺癌的 HIFU 设备主要有 2 种:由美国聚焦外科公司生产的 Sonablate 和由法国 EDAP 公司生产的 Ablatherm。Sonablate 包括 S-200、S-500、S-500 V4 以及最新一代的 S500 TCM(tissue change monitor)设备。S-500 V4 和 TCM 拥有最新的层叠和 TCM 技术,不仅可以更加精确地定位病变组织,而且利用超声脉冲波回波信号和实时测温维持治疗区域的温度在 70℃~80℃,技术上的革新缩短了手术时间,改善了临床疗效,也使 HIFU 治疗的适应证越来越广泛^[9]。Ablatherm 主要由探测定位系统、超声功率发生器、冷却系统、超声扫描仪等组成,一经调整,其探针在传感器和直肠之间的距离是固定不变的,而且需要患者取侧卧位及在特殊的手术台下完成操作^[10]。由于 Sonablate 在操作上更加灵活,且无须特殊的手术台,所以在临床上得到更多的推广。

3 适应证

HIFU 治疗前列腺癌有许多适应证,法国泌尿外科协会^[5]将年龄≥70岁;前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)<15 ng/mL;局限性前列腺癌临床分期为 T1~2N0M0;Gleason 评分<7;不适合做手术或者放疗的病人如年龄大、基础疾病多等纳入 HIFU 治疗标准。近年来文献^[11-13]也报道了 HIFU 在前列腺癌放疗后复发的挽救性治疗中的应用,并取得了不错的临床疗效。此外,尽管也有以往文献^[14-16]报道其适用于根治术后或内分泌治疗后复发的治疗以及 T3、T4 等局部晚期前列腺癌的治疗。但目前应用有限,仍待进一步积累经验。

4 临床疗效评价

临床上现多采用全腺体消融、半腺体消融和局部腺体消融 3 种方式来治疗前列腺癌。这 3 种治疗方式可以保护消融范围以外的组织不受损伤^[17]。通过局部治疗,虽然只有不到 20%的癌症可以不用再次干预^[18],但是局部治疗不仅控制癌症的进展、降低疾病相关并发症的发生,还改善病人的生活质量^[19-20]。

4.1 全腺体消融

Crouzet 等^[21]对同一中心的 1 002 例局限性前列腺癌患者进行前瞻性研究,患者均行全腺体 HIFU 治疗,中位随访 8 年,发现低危、中危、高危患者的无生化复发生存率分别为 76%、63%、57%,10 年的肿瘤特异生存率和无转移复发生存率分别为 97%和 94%。此外,Ganzer 等^[22]对 538 名单独行 HIFU 治疗的局限性前列腺癌患者进行 14 年的随访,经过统计,5 年和 10 年的无生化复发生存率分别为 81%和 61%,而

10 年的肿瘤特异生存率高达 96.7%。因此,以上研究说明 HIFU 是治疗局限性前列腺癌的一种有效方式,特别适用于局部低危前列腺癌患者。

4.2 半腺体消融

半腺体消融可以更多地保留正常的前列腺组织,目前也逐渐在临床工作中开展。Feijoo 等^[23]对 67 例局限性前列腺癌患者行半腺体消融进行前瞻性研究,平均随访 12 个月,术后无生化复发生存率(PSA 增加 2 ng/mL 表示生化复发)为 90.3%,国际前列腺症状评分(International Prostate Symptom Score,IPSS)和勃起功能国际问卷(International Index of Erectile Function-5, IIEF-5)分别为 6.24(0~26)分和 17.79(0~25)分。可见此治疗方式术后生化复发率低,而且能减少并发症的发生。Rischmann 等^[24]进行 1 项前瞻性多中心研究,111 个局限性前列腺癌患者经半腺体消融治疗后随访 24 个月,平均 PSA 从 6.2 ng/mL 下降到 2.3 ng/mL,术后 1 年对 101 例患者行超声引导下经直肠前列腺穿刺活检,高达 96%的患者活检结果为阴性。以上 2 个研究都说明了 HIFU 的高效性,但由于随访时间短,今后还需延长随访时间来进一步证实其临床疗效。

4.3 局部消融

局部消融是指通过精准定位后,超声波只聚焦于病变组织,相比于全腺体消融和半腺体消融,其治疗更加精准,理论上可以减少并发症的发生。Dickinson 等^[25]对 140 名局限性前列腺癌患者行局部 HIFU 治疗进行 1 项单中心的研究,中位随访 3 年,3 年后行穿刺活检。经统计,90%的患者没有复发。此外,Ahmed 等^[26]对 56 名局限性前列腺癌患者行局部 HIFU 治疗进行 1 项单中心的前瞻性研究,中位随访 1 年,平均 PSA 从 7.4 ng/mL 下降到 2.4 ng/mL,经直肠前列腺穿刺活检阴性率为 85.7%,且 92.3%的患者没有发生尿失禁。上述 2 个研究都说明局部消融是治疗局限性前列腺癌的有效方法,且并发症低,值得临床推广。

4.4 挽救性治疗

局限性前列腺癌患者经外放疗后 10%~30%会出现生化复发^[27],部分患者复发后可选择雄激素剥夺治疗,然而这会产生心血管、代谢等相关并发症。局部复发患者可能更适合采用 HIFU 进行挽救性治疗,Kanthabalan 等^[11]回顾了 150 例放疗后局部复发行 HIFU 治疗的前列腺癌患者,中位随访 35 个月,经统计,生化复发率为 51.3%,3 年无瘤生存率为 40%。Baco 等^[12]对 48 名放疗复发后行 HIFU 治疗的前列腺癌患者进行多中心的前瞻性研究,中位随访 16.3 个月,共有 16 人疾病进展(包括局部复发和转移),1 年和 2 年的无病生存率分别为 83%和 52%,同时患者生活质量也得到了改善。此外,Crouzet 等^[13]对 418 例放疗后复发的前列腺癌患者进行 HIFU 治疗,术后前列腺活检阴性率为 74%,7 年总生存率和肿瘤特异生存率高达 72%和 82%,5 年无生化复发生存率为 49%。因此,采用 HIFU 治疗放疗后局部复发的前列腺

癌是一种有效且能让病人获益的方式。

5 并发症及防治

随着 HIFU 治疗前列腺癌的数量增多,其并发症也日益显露。主要包括膀胱颈出口梗阻和尿道狭窄、尿潴留、尿失禁、泌尿道感染、勃起功能障碍、逆行性射精等,其中膀胱出口梗阻发生的概率最高,可超过 30%,而术前 1 个月行经尿道前列腺电切术可降低膀胱出口梗阻的发生率。Ahmed 等^[28]对 41 个局限性低中危前列腺癌患者行 HIFU 治疗,治疗后保留性功能概率达 89%,且没有一个病人发生尿失禁和直肠瘘。Alizadeh 等^[29]报道了 HIFU 治疗后的并发症:发生尿失禁概率为 3%,性功能障碍概率为 11%~18%,肠道损伤概率为 0%,尿路梗阻概率为 2%,射精功能障碍概率<2%,与放疗和腹腔镜下前列腺癌根治术相比,经 HIFU 治疗后发生并发症的概率大大降低,特别是在性功能、肠道损伤、尿路狭窄和尿失禁方面有了明显改善^[30-33]。

此外,HIFU 也可用于前列腺癌放疗后复发的挽救性治疗,且并发症低。Crouzet 等^[34]对 290 名经放疗后复发的前列腺癌患者行 HIFU 治疗,20%患者发生尿失禁,1%患者发生直肠损伤,与前列腺癌放疗后复发而行根治术相比(尿失禁、性功能障碍、直肠损伤和尿路梗阻的发生率分别为 60%、75%、6%、14%^[35-36]),极大地降低了治疗后的并发症。上述并发症大多可行保守治疗得以控制,少数情况下也需导管置入与外科手术干预治疗^[37]。

尽管有些并发症难以避免,但如性功能障碍等并发症是由于术中定位不准确造成的,现临床已采用磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)结合 HIFU 的治疗方式, MRI 具有良好的软组织分辨力和对比度,可多方位多参数成像。HIFU 与 MRI 技术结合,可在术前通过 MRI 三维图像制订精确的治疗计划, MRI 实时测温能保证治疗区域的温度为 70℃~80℃,超声相控阵技术能精确控制超声波聚焦点的范围,并避开神经、血管等重要解剖结构,以便精准杀死病变组织^[38]。

6 优越性和局限性

HIFU 的优越性:①聚焦区域温度高,能直接破坏癌组织。②聚焦区域外组织损伤小。③可反复多次进行,直至将肿瘤组织全部破坏,为体内深部肿瘤的治疗提供安全。④有效的新方法是肿瘤非侵入性局部治疗的新趋势。⑤费用低,疗效好,无辐射。

尽管 HIFU 治疗前列腺癌有其许多优势,但也有局限性:①只适用于局限性前列腺癌和放疗复发的前列腺癌患者。②当患者前列腺体积>40 mL,由于换能器焦距不够无法完整切除肿瘤组织。③前列腺结石>1 cm 不满足 HIFU 手术要求。④由于某些特殊部位(如中线和尖部)易损伤尿道和

直肠。

7 总结和展望

HIFU 是一种微创、高效、无放射性、并发症少的治疗方式,不仅能提高患者的生活质量,而且能减少治疗费用,特别适用于局限性前列腺癌患者,也适用于放疗后局部复发的患者,然而 HIFU 的安全性和疗效还需更多的前瞻性随机对照试验和长期的随访来验证。

参 考 文 献

- [1] Neupane S, Bray F, Auvinen A. National economic and development indicators and international variation in prostate cancer incidence and mortality: an ecological analysis[J]. *World J Urol*, 2017, 35(6): 851-858.
- [2] Jang JW, Drumm MR, Efstathiou JA, et al. Long-term quality of life after definitive treatment for prostate cancer: patient-reported outcomes in the second posttreatment decade[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(7): 1827-1836.
- [3] Chaussy CG, Thüroff S. Transrectal high-intensity focused ultrasound for local treatment of prostate cancer: current role[J]. *Arch Esp Urol*, 2011, 64(6): 493-506.
- [4] Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound[J]. *J Endourol*, 2003, 17(8): 667-672.
- [5] Rebillard X, Soulié M, Chartier-Kastler E, et al. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer: a systematic literature review of the French Association of Urology[J]. *BJU Int*, 2008, 101(10): 1205-1213.
- [6] Hill CR, ter Haar GR. Review article: high intensity focused ultrasound-potential for cancer treatment[J]. *Br J Radiol*, 1995, 68(816): 1296-1303.
- [7] Barnett SB, ter Haar GR, Ziskin MC, et al. Current status of research on biophysical effects of ultrasound[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1994, 20(3): 205-218.
- [8] Hoogenboom M, Eikelenboom D, den Brok MH, et al. Mechanical high-intensity focused ultrasound destruction of soft tissue: working mechanisms and physiologic effects[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(6): 1500-1517.
- [9] Uchida T, Tomonaga T, Kim H, et al. Improved outcomes with advancements in high intensity focused ultrasound devices for the treatment of localized prostate cancer[J]. *J Urol*, 2015, 193(1): 103-110.
- [10] Alkhorayef M, Mahmoud MZ, Alzimami KS, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in localized prostate cancer treatment[J]. *Pol J Radiol*, 2015, 80: 131-141.
- [11] Kanthabalan A, Peters M, Van Vulpen M, et al. Focal salvage high-intensity focused ultrasound in radio recurrent prostate cancer [J]. *BJU Int*, 2017, 120(2): 246-256.

- [12] Baco E, Gelet A, Crouzet S, et al. Hemi salvage high-intensity focused ultrasound(HIFU) in unilateral radiorecurrent prostate cancer: a prospective two-centre study[J]. *BJU Int*, 2014, 114(4): 532–540.
- [13] Crouzet S, Blana A, Murat FJ, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound(HIFU) for locally recurrent prostate cancer after failed radiation therapy: multi-institutional analysis of 418 patients[J]. *BJU Int*, 2017, 119(6): 896–904.
- [14] Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography[J]. *Urology*, 2004, 63(4): 625–629.
- [15] Chaussy CG, Thueroff SF. HIFU treatment of locally advanced prostate cancer[J]. *J Endourol*, 2010, 24: A86.
- [16] Chaussy C, Thueroff S, Nanieva R. 671 Hormone resistant prostate cancer treated by robotic high intensive ultrasound[J]. *J Urol*, 2010, 183(4): e262.
- [17] Ganzer R, Franiel T, Köllermann J, et al. Focal therapy of prostate cancer[J]. *Urologe A*, 2017, 56(10): 1335–1346.
- [18] Donaldson IA, Alonzi R, Barratt D, et al. Focal therapy: patients, interventions, and outcomes—a report from a consensus meeting[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(4): 771–777.
- [19] Drummond FJ, Kinnear H, O’Leary E, et al. Long-term health-related quality of life of prostate cancer survivors varies by primary treatment. Results from the picture (prostate cancer treatment, your experience) study[J]. *J Cancer Surviv*, 2015, 9(2): 361–372.
- [20] Hatiboglu G, Popeneciu IV, Deppert M, et al. Quality of life and functional outcome after infravesical desobstruction and HIFU treatment for localized prostate cancer[J]. *BMC Urol*, 2017, 17(1): 5.
- [21] Crouzet S, Chapelon JY, Rouviere O, et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(5): 907–914.
- [22] Ganzer R, Fritsche HM, Brandtner A, et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2013, 112(3): 322–329.
- [23] Feijoo ER, Sivaraman A, Barret E, et al. Focal high-intensity focused ultrasound targeted hemiablation for unilateral prostate cancer: a prospective evaluation of oncologic and functional outcomes[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(2): 214–220.
- [24] Rischmann P, Gelet A, Riche B, et al. Focal high intensity focused ultrasound of unilateral localized prostate cancer: a prospective multicentric hemiablation study of 111 patients[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(2): 267–273.
- [25] Dickinson L, Ahmed HU, Kirkham AP, et al. A multi-centre prospective development study evaluating focal therapy using high intensity focused ultrasound for localised prostate cancer: the INDEX study[J]. *Contemp Clin Trials*, 2013, 36(1): 68–80.
- [26] Ahmed HU, Dickinson K, Charman S, et al. Focal ablation targeted to the index lesion in multifocal localised prostate cancer: a prospective development study[J]. *Eur Urol*, 2015, 68(6): 927–936.
- [27] Bannuru RR, Dvorak T, Obadan N, et al. Comparative evaluation of radiation treatments for clinically localized prostate cancer: an updated systematic review[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(3): 171–178.
- [28] Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(6): 622–632.
- [29] Alizadeh Z, Halabchi F, Mazaheri R, et al. Review of the mechanisms and effects of noninvasive body contouring devices on cellulite and subcutaneous fat[J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2016, 14(4): e36727.
- [30] Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(15): 1415–1424.
- [31] Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(3): 203–213.
- [32] Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(5): 932–938.
- [33] Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(5): 436–445.
- [34] Crouzet S, Murat FJ, Pommier P, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: early salvage high-intensity focused ultrasound improves oncologic outcomes[J]. *Radiother Oncol*, 2012, 105(2): 198–202.
- [35] Kaffenberger SD, Keegan KA, Bansal NK, et al. Salvage robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy: a single institution, 5-year experience[J]. *J Urol*, 2013, 189(2): 507–513.
- [36] Yuh B, Ruel N, Muldrew S, et al. Complications and outcomes of salvage robot-assisted radical prostatectomy: a single-institution experience[J]. *BJU Int*, 2014, 113(5): 769–776.
- [37] Maestroni U, Dinale F, Minari R, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: long-term followup and complications rate[J]. *Adv Urol*, 2012, 2012: 960835.
- [38] Partanen A, Yerram NK, Trivedi H, et al. Magnetic resonance imaging (MRI)-guided transurethral ultrasound therapy of the prostate: a preclinical study with radiological and pathological correlation using customised MRI-based moulds[J]. *BJU Int*, 2013, 112(4): 508–516.

(责任编辑:张辉洁)