

文章编号: 1674-8115(2010)09-1168-04

· 综述 ·

# 乳腺癌的热消融治疗

牛陵川 综述 王智彪 审校

(重庆医科大学 生物医学工程系 超声医学工程重庆市市级重点实验室, 重庆 400016)

**摘要:** 乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一, 严重危害女性健康。人们对生活质量、形体美容需求的增强促进了治疗模式的改变, 使得乳腺癌的热消融治疗得到了充分发展。常用的消融治疗方法包括: 射频消融(RFA)、微波消融(MWA)和高强度聚焦超声消融(HIFU)等。该文主要对不同消融技术的原理、引导和监控技术、临床应用及其并发症等进行了综述。

**关键词:** 乳腺癌; 消融; 射频消融; 微波消融; 高强度聚焦超声消融

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2010.09.036

中图分类号: R737.9

文献标志码: A

## Thermal ablation therapy for breast cancer

NIU Ling-chuan reviewer WANG Zhi-biao reviser

(Department of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Ultrasound Medical Engineering, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** Breast cancer is one of the common malignant tumors with serious harm for women. The growing demand for improved quality of life and physical beauty stimulates the changes of treatment modalities, and the thermal ablation therapy for breast cancer has been fully developed. The common ablation therapies include radiofrequency ablation, microwave ablation and high intensity focused ultrasound ablation. The principles, guidance and monitoring technology, clinical application and complications of different ablation techniques are introduced in this paper.

**Key words:** breast cancer; ablation; radiofrequency ablation; microwave ablation; high intensity focused ultrasound ablation

全世界每年约有 120 万妇女新发乳腺癌, 约 50 万妇女死于乳腺癌。在我国, 乳腺癌已成为女性最常见的恶性肿瘤之一, 居女性恶性肿瘤病死率的首位。随着对生活质量要求的提高和医学技术特别是影像技术的巨大进步, 常规手术切除联合放疗、化疗的传统治疗方法已不能满足患者对形体美的追求。无创或微创保乳治疗已成为发展趋势, 常用的方法包括: 射频消融(radio frequency ablation, RFA)、微波消融(microwave ablation, MWA)和高强度聚焦超声消融(high intensity focused ultrasound, HIFU)等。文章就不同消融技术的原理、引导和监控技术、临床应用及其并发症等问题进行综述。

### 1 消融原理

RFA 的原理是电极周围组织中的带电粒子经射频电流激发出现高速震荡和摩擦, 转化为热能导致肿瘤细胞坏死; MWA 与之相似, 电磁波使组织内离

子和带电分子快速旋转、摩擦, 产生热能导致组织坏死; HIFU 是将体外超声通过聚焦作用于人体内部, 使辐照靶区瞬时温度达到 65 ℃~100 ℃, 导致肿瘤组织凝固性坏死。虽然上述三种治疗均属热消融范畴, 但 HIFU 消融导致组织坏死的机制不仅仅只是热效应, 还包括空化效应和机械效应。空化效应是指组织内部的微小气泡在超声正负压力的作用下发生压缩和膨胀, 最终破裂释放的巨大能量导致组织细胞结构破坏; 机械效应则是指超声作为一种机械波作用于组织, 可使细胞分子结构高频振荡, 引起细胞溶解、DNA 降解及蛋白质变性等变化。

### 2 消融方法和范围

RFA 与 MWA 均需要将探针经皮置入肿瘤组织, 利用热转导达到治疗目的。因热转导的衰减, 临上治疗乳腺癌的直径多≤3 cm。

HIFU 技术不需要探针, 是真正意义上的无创治

作者简介: 牛陵川(1977—), 女, 博士生; 电子信箱: niulingchuan@yahoo.com.cn。

通讯作者: 王智彪, 电子信箱: wangzbpaper@haifu.com.cn。

疗方法,由于组织细胞对超声的生物学效应无选择性,也不像 RFA 和 MWA 是靠热传递杀灭瘤细胞,所以理论上一次性消融范围可达数十厘米,但临幊上报道消融乳腺癌的范围大多 $\leqslant 5\text{ cm}$ 。

### 3 引导和监控技术

超声是目前国内应用最广泛的监控技术,但其成像分辨率不高,易受骨骼、气体和伪影等多种因素的影响。理想的引导和监控设备应满足以下条件:精确的肿瘤定位和肿瘤大小的三维测定、肿瘤与毗邻组织间良好的对比度及实时监控消融效果。核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)不仅分辨率高,其温度图可以实时监测消融靶区温度的动态变化,准确反映消融效果,这对无创 HIFU 技术来说非常重要<sup>[1-2]</sup>。MRI 温度监控的原理是利用质子在不同温度时其共振频率不同,所形成的 MRI 影像相位差亦不同<sup>[3]</sup>。但 MRI 测温价格昂贵、对消融设备的兼容性及环境要求较高,使其应用受限。

### 4 消融效果的评定

增强 MRI 被认为是理想的消融治疗影像学终点检测指标,但亦有学者<sup>[4]</sup>提出,由于消融后靶区组织周边出现的充血带与残余肿瘤在成像上难以区分,为准确评价是否存在残留肿瘤,应在消融治疗 7 d 后进行动态增强 MRI 检查。

为进一步证实消融效果,还对消融后手术取下的肿瘤组织进行了病理学检查,包括 HE 染色光镜观察常规组织学变化、电镜观察细胞超微结构和酶组织化学染色判断细胞活性等检查。HE 染色不仅能观察到大量坏死瘤细胞,还可见到形态结构保存完好,与消融前癌细胞相似的肿瘤细胞,有学者<sup>[5-7]</sup>将其称为“鬼影现象”,很难将其与残留的瘤细胞区分开。为此,Fornage、Jeffrey 和 Noguchi 等<sup>[8-10]</sup>对 RFA 治疗后即刻手术切除标本进行烟酰胺腺嘌呤二核苷酸黄递酶(nicotinamide adenine dinucleotide diaphorase, NADH)染色检查,结果与曹友德等<sup>[11]</sup>对 HIFU 治疗后 1~2 周的癌组织进行 NADH 检查结果相似,消融靶区均为阴性结果。Wu 等<sup>[12]</sup>则对比 HIFU 治疗后癌组织的 HE 染色和电镜结果,发现此类看似正常的细胞在电镜下呈凝固性坏死表现,其原因是靶区的瞬时高热使细胞内的酶和蛋白质迅速凝固,细胞未自溶即被固定,因此形态保存完好,实际是已失去任何功能的死亡细胞。可见电镜或酶学检查综合 HE 染色较单纯 HE 染色检查更能准确地评

价消融效果。

## 5 临床应用及消融效果

### 5.1 RFA 治疗乳腺癌

首次关于 RFA 治疗乳腺癌的报道是在 1999 年,Jeffery 等<sup>[9]</sup>在超声引导下消融 5 例局部晚期乳腺癌(患者年龄 38~66 岁),肿瘤直径 4~7 cm,消融后立即手术切除肿瘤,HE 染色检查证实,2 例消融带内肿瘤细胞完全死亡;NADH 染色显示,4 例消融带内细胞完全死亡(因肿瘤体积过大,消融靶区并未完全将其覆盖)。

在 2001—2009 年间,先后有多名学者<sup>[8,10,13-18]</sup>报道了在超声或 MRI 引导下的 RFA 治疗,共计 145 例乳腺癌患者,年龄 31~80 岁,肿瘤直径均 $\leqslant 3.0\text{ cm}$ ,部分病例辅以放、化疗和内分泌治疗,消融后不同时间(即刻~4 周)切除病灶,病理学检查(HE 染色和 NADH 染色等)证实有 133 例肿瘤完全消融,完全消融率达 92%。

### 5.2 MWA 治疗乳腺癌

2002 年 Gardner 等<sup>[19]</sup>首先报道超声引导 MWA 治疗 10 例乳腺癌(患者年龄 47~82 岁),肿瘤直径 1~8 cm(平均 4.3 cm),消融 5~27 d 后手术切除肿瘤,病理学检查证实 4 例发生坏死,坏死率为 40%~60%(平均 48%);6 例出现凋亡,凋亡率为 82%~97%(平均 90%)。

2004 年 Vargas 等<sup>[20]</sup>报道了不同热剂量的 MWA 治疗 25 例乳腺癌,肿瘤直径 0.7~2.8 cm(平均 1.8 cm),消融后 6~38 d 保乳术后病理学检查证实有 2 例(8%)完全坏死;17 例(68%)出现不同程度的坏死,坏死率为 25%~99.9%,坏死程度与热剂量正相关。

2008 年,国内康关玲和邹汉青等<sup>[5,21]</sup>分别报道超声引导 MWA 治疗两组乳腺癌患者(29~63 岁),肿瘤直径分别为 1.2~4.5 cm 和 0.9~3.0 cm,消融后行乳腺癌改良根治术或全乳切除术,病理学检查证实肿瘤完全消融率分别为 92% 和 100%。

总结这四组国内外学者利用 MWA 治疗乳腺癌的研究,超声引导消融共计 112 例(29~82 岁),肿瘤直径 0.7~8.0 cm,消融后不同时间(即刻~38 d)切除病灶,病理学检查(HE 染色和凋亡检测等)证实肿瘤完全消融 78 例,完全消融率约 70%。

### 5.3 HIFU 治疗乳腺癌

2001 年 Huber 等<sup>[22]</sup>率先报道了 1 例(56 岁)Ⅱ 期浸润性导管癌患者,采用 MRI 引导 HIFU 消融治

疗,MRI 测量肿瘤体积为  $2.2 \text{ cm} \times 2 \text{ cm} \times 1.4 \text{ cm}$ ,MRI 测温监控瘤组织最高消融温度为  $70^\circ\text{C}$ ,消融后即刻行增强 MRI 检查显示消融靶区的血液供应完全中断。治疗后 5 d 切除肿瘤,组织学检查证实肿瘤呈现不同程度的坏死。

在 2002—2009 年,已有多个国家进行了 HIFU 消融乳腺癌的临床研究<sup>[2,4,23~31]</sup>,总结这 11 组超声或 MRI 引导和监控下 HIFU 消融治疗的乳腺癌患者共计 227 例,年龄 23~92 岁,肿瘤直径 0.5~5.0 cm,部分病例辅以放疗或化疗、内分泌治疗以及腋窝淋巴结清除术,消融后不同时间(即刻~36 周)切除病灶或多点探针取材,经不同病理学方法(HE 染色和电镜等)检查证实 154 例患者的肿瘤完全消融,完全消融率约 68%。

因引导、监控技术和消融设备的不同,以及肿瘤部位、大小及形态的各不相同,所以不能仅凭上述结果来评判这三种热消融技术的优劣。

## 6 副作用和并发症

在消融过程中,多数患者耐受性良好无明显不适,部分患者可能出现乳房肿胀、局部灼热沉重感和乳房疼痛,还有极少数出现腹部和肩部疼痛,一般给予药物止痛即可明显缓解,消融后数天上述症状自动消失。并发症中最常见的是皮肤灼伤,多与肿瘤靠近皮肤和消融时间过长有关。150 例经 RFA 治疗的乳腺癌患者中,出现 1 例乳房淤血,5 例皮肤灼伤,1 例因皮肤灼伤出现色素沉着;112 例经 MWA 治疗的乳腺癌患者中,出现 8 例皮肤灼伤;228 例经 HIFU 治疗的乳腺癌患者中,出现 6 例轻微皮肤灼伤和 2 例 II 度皮肤灼伤,并发症的发生率仅为 4%~7%。

## 7 随访和复发

关于乳腺癌消融治疗随访和复发的报道较少。Ploeg 等<sup>[32]</sup>随访了 3 例 RFA 消融后未切除原发灶的患者,18 个月后未见复发;邹汉青等<sup>[21]</sup>随访 63 例 MWA 消融后行乳腺癌改良根治术或全乳切除术的患者,最长 3 年未见复发;陈启锐等<sup>[23]</sup>报道 HIFU 消融后辅以放疗、化疗和内分泌治疗的患者,带瘤随访 3~26 个月,未见肿瘤局部复发及全身转移;Wu 等<sup>[29]</sup>报道 HIFU 消融后辅以放疗、化疗、内分泌治疗及腋窝淋巴结清除术的患者,随访 36~72 个月(平均 54.8 个月),其中 1 例死亡、1 例失访、2 例局部复发,5 年无病生存率为 95%,无复发生存率为 89%;Furusawa 等<sup>[31]</sup>随访 HIFU 治疗的 21 例乳腺癌 3~26

个月(平均 14 个月),其中 1 例黏液癌复发。

综上所述,目前还缺乏关于乳腺癌消融治疗的多中心大样本临床研究结果,特别是长期疗效观察结果。因此,无法将其与常规治疗手段的临床疗效进行对比,相信循证医学证据将在接下来的几十年内得到验证。

## 8 优势和不足

原位消融治疗乳腺癌不仅减轻了手术创伤和术后并发症,研究<sup>[33~34]</sup>还发现,热消融后外周血中的 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 等细胞数量及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 细胞比值明显升高;同时靶区边缘有大量的淋巴细胞、树突状细胞、T 细胞及其亚群和 NK 细胞等浸润;坏死肿瘤组织的热休克蛋白 70 的表达在消融后 1~2 周明显增高,这些相关因子的变化提示热消融可以使机体和肿瘤局部的免疫力均增强,这是手术和放、化疗难以比拟的优势。

对于这三种热消融技术治疗乳腺癌,HIFU 技术更显优势:①真正无创;②适形立体三维消融;③可重复消融。尽管 MRI 引导 HIFU 治疗乳腺癌被认为是目前最具美容效果的无创治疗手段,但如何在治疗过程中准确监控温度仍是急需解决的问题。如果做到实时测量肿瘤边界的消融温度,且测温点控制在 1 cm 以内,将对指定治疗标准和普及 HIFU 应用产生深远的影响。熊六林等<sup>[35]</sup>采用超声反演法对 HIFU 过程中焦点温度进行测量,动物实验结果显示测温精度在  $\pm 3^\circ\text{C}$ ,但还需要验证其临床应用的结果。

随着社会医学观念的不断更新和医学技术的不断发展,创伤小、对人体免疫功能损伤小的微创甚至是无创治疗方法已成为 21 世纪医学发展的趋势和热点。适形立体定位消融技术治疗乳腺癌极大程度地满足了女性患者对形体美的追求,同时易于耐受,安全可靠,对于传统治疗手段(手术、化疗和放疗)受限的乳腺癌也在其治疗范围内,使肿瘤治疗更显人性化和个体化,因此具有广阔的前景。而乳腺癌作为一种全身性疾病,即使是早期发现后原位消融治疗能有效灭活局部肿瘤,也需要密切随访,可能同时应采取多学科综合治疗。

## 参考文献:

- [1] Schmitz AG, Gianfelice D, Daniel BL, et al. Image-guided focused ultrasound ablation of breast cancer: current status, challenges, and future directions[J]. Eur Radiol, 2008, 18(7): 1431~1441.
- [2] Zippel DB, Papa MZ. The use of MR imaging guided focused ultrasound in breast cancer patients, a preliminary phase one study and

- review [J]. Breast Cancer, 2005, 12(1): 32–38.
- [3] Quesson B, de Zwart A, Moonen CT. Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy [J]. J Magn Reson Imaging, 2000, 12(4): 525–533.
- [4] Khiat A, Gianfelice D, Amara M, et al. Influence of post-treatment delay on the evaluation of the response to focused ultrasound surgery of breast cancer by dynamic contrast enhanced MRI [J]. Br J Radiol, 2006, 79(940): 308–311.
- [5] 康关玲, 丁强, 刘晓安, 等. 超声引导经皮微波固化治疗乳腺癌 [J]. 江苏医药, 2008, 34(9): 870–872.
- [6] Miao Y, Ni Y, Bosmans H, et al. Radiofrequency ablation for eradication of pulmonary tumor in rabbits [J]. J Surg Res, 2001, 9(2): 265–271.
- [7] Coad JE, Kosari K, Humar A, et al. Radiofrequency ablation causes thermal fixation of hepatocellular carcinoma: a post-liver transplant histopathologic study [J]. Clin Transpl, 2003, 17(4): 377–384.
- [8] Fornage BD, Sneige N, Ross MI, et al. Small (< or = 2 cm) breast cancer treated with US-guided radiofrequency ablation: feasibility study [J]. Radiology, 2004, 231(1): 215–224.
- [9] Jeffrey SS, Birdwell RJ, Ikeda DM, et al. Radiofrequency ablation of breast cancer: first report of an emerging technology [J]. Arch Surg, 1999, 134(10): 1064–1068.
- [10] Noguchi M, Earashi M, Fujii H. Radiofrequency ablation of small breast cancer followed by surgical resection [J]. J Surg Oncol, 2006, 93(2): 120–128.
- [11] 曹友德, 陈文直, 伍烽, 等. 乳腺癌经高强度聚焦超声治疗后的病理变化 [J]. 中国超声医学杂志, 2002, 18(4): 285–288.
- [12] Wu F, Wang ZB, Cao YD, et al. Heat fixation of cancer cells ablated with high intensity focused ultrasound in patients with breast cancer [J]. Am J Surg, 2006, 192(2): 179–184.
- [13] Izzo F, Thomas R, Delrio P, et al. Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma: a pilot study in 26 patients [J]. Cancer, 2001, 92(8): 2036–2044.
- [14] Hayashi AH, Silver SF, van der Westhuizen NG, et al. Olivotto Treatment of invasive breast carcinoma with ultrasound-guided radio frequency ablation [J]. Am J Surg, 2003, 185(5): 429–435.
- [15] Burak WE Jr, Agnese DM, Povoski SP, et al. Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical excision [J]. Cancer, 2003, 98(7): 1369–1376.
- [16] 仇生龙, 项富海, 路光中, 等. 超声引导射频消融治疗早期乳腺癌初步观察 [J]. 中国现代普通外科进展, 2007, 10(1): 78–80.
- [17] van den Bosch M, Daniel B, Rieke V, et al. MRI-guided radiofrequency ablation of breast cancer: preliminary clinical experience [J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 27(1): 204–208.
- [18] Manenti G, Bolacchi F, Perretta T, et al. Small breast cancers: *in vivo* percutaneous US-guided radiofrequency ablation with dedicated cool-tip radiofrequency system [J]. Radiology, 2009, 251(2): 339–346.
- [19] Gardner RA, Vargas HI, Block JB, et al. Focused microwave phased array thermotherapy for primary breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2002, 9(4): 326–332.
- [20] Vargas HI, Dooley WC, Gardner RA, et al. Focused microwave phases array thermotherapy for ablation of early-stage breast cancer: Results of thermal dose escalation [J]. Ann Surg Oncol, 2004, 11(2): 139–146.
- [21] 邹汉青, 王永, 刘晓安. 微波固化在乳腺癌治疗中的应用观察 [J]. 外科理论与实践, 2008, 13(2): 161–163.
- [22] Huber PE, Jenne JW, Rastert R, et al. A new noninvasive approach in breast cancer therapy using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery [J]. Cancer Res, 2001, 61(23): 8441–8447.
- [23] 陈启锐, 桂永忠, 杨辉, 等. 高强度聚焦超声治疗Ⅰ、Ⅱ期乳腺癌的疗效探讨 [J]. 成都医药, 2002, 28(3): 141–142.
- [24] 朱辉, 伍烽, 陈文直, 等. 高强度聚焦超声治疗乳腺癌 [J]. 中国肿瘤临床, 2003, 30(6): 381–384.
- [25] Wu F, Wang ZB, Cao YD, et al. A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer [J]. Br J Cancer, 2003, 89(12): 2227–2233.
- [26] Gianfelice D, Khiat A, Amara M, et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: correlation of dynamic contrast-enhanced MRI with histopathologic findings [J]. Breast Cancer Res Treat, 2003, 82(2): 93–101.
- [27] Gianfelice D, Khiat A, Amara M, et al. MR Imaging-guided focused US ablation of breast cancer: Histopathologic assessment of effectiveness-Initial experience [J]. Radiology, 2003, 227(3): 849–855.
- [28] Gianfelice D, Khiat A, Boulanger Y, et al. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high-risk surgical patients with breast carcinoma [J]. J Vasc Interv Radiol, 2003, 14(10): 1275–1282.
- [29] Wu F, Wang ZB, Zhu H, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 92(1): 51–60.
- [30] Furusawa H, Namba K, Thomsen S, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: reliability and effectiveness [J]. J Am Coll Surg, 2006, 203(1): 54–63.
- [31] Furusawa H, Namba K, Nakahara H, et al. The evolving non-surgical ablation of breast cancer: MR guided focused ultrasound (MRgFUS) [J]. Breast Cancer, 2007, 14(1): 55–58.
- [32] van der Ploeg IM, van Esser S, van den Bosch MA, et al. Radiofrequency ablation for breast cancer: a review of the literature [J]. Eur J Surg Oncol, 2007, 33(6): 673–677.
- [33] Lu P, Zhu XQ, Xu ZL, et al. Increased infiltration of activated tumor-infiltrating lymphocytes after high intensity focused ultrasound ablation of human breast cancer [J]. Surgery, 2009, 145(3): 286–293.
- [34] Wu F, Wang ZB, Cao YD, et al. Expression of tumor antigens and heat-shock protein 70 in breast cancer cells after high-intensity focused ultrasound ablation [J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(3): 1237–1242.
- [35] 熊六林, 钱祖文, 于晋生, 等. 超声反演法无创测温实验研究 [J]. 中国超声医学杂志, 2008, 24(1): 17–19.