

本文引文格式:马燕飞,唐乾利.热消融技术在乳腺疾病治疗中的临床应用进展[J].
右江民族医学院学报,2022,44(4):583-586.

【医学综述】

热消融技术在乳腺疾病治疗中的临床应用进展

马燕飞¹,唐乾利²

1. 右江民族医学院附属医院腺体外科,广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院桂西高发防治重点实验室,广西 百色 533000)

摘要: 在社会发展过程当中,人们生活环境及生活方式的转变在某种程度导致乳腺疾病呈现出了一些特点,尤其乳腺肿瘤发病率明显提高、发病年龄明显年轻化、人们对乳腺疾病认知重视程度普遍提升、诊断技术水平稳定提升等,使得乳腺肿瘤诊断率显著提高。随着微创治疗技术在医疗领域的不断进步,以热消融技术为主的微创治疗在乳腺疾病治疗中被广泛应用,而且应用效果突出,治疗效果显著,引起越来越多人的广泛关注与重视。为提高热消融技术在乳腺疾病治疗中的认识,本文对近年来应用在乳腺疾病治疗中的热消融技术进行综述。

关键词: 热消融技术;乳腺疾病;应用进展

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2022)04-0583-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.04.021

随着微创治疗技术的不断发展与进步,近几年来以热消融(thermal ablation)为代表的微创治疗技术在临床许多系统疾病中使用越来越广泛,尤其在皮肤、前列腺、肝脏^[1-2]、肾脏^[3]、肺^[4]、骨、乳腺^[5]、甲状腺^[6-7]等脏器恶性或良性病变中的治疗效果逐渐得到认可。

1 热消融的概述

超声引导下热消融技术是一种微创的原位介入治疗,其原理为局部高温使蛋白质发生凝固性坏死,继而坏死组织逐渐被机体吸收从而达到原位治愈的目的^[8]。

1.1 热消融的分类 根据热消融原理和设备不同,分为射频消融(radio frequency ablation, RFA)、微波消融(microwave ablation, MWA)、激光消融(laser ablation, LA)及高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)等^[9]。

1.2 射频消融术(radio frequency ablation, RFA)是通过射频发生器产生一种特定频率的电磁波(射频)作用于病变部位,起到治疗作用。可B超或CT引导下,通过经皮穿刺、腹腔镜或开腹等途径将射频电极插入肿瘤组织中,利用高频交流电流^[10],通过产生摩擦热的快速电子振动加热组织,使局部温度增高,导致细胞死亡,从而发挥治疗作用^[11]。RFA在房颤^[12]及肝

脏肿瘤^[13]应用较为广泛。

1.3 微波消融(microwave ablation, MWA)在临床上最常用的频率为915 MHz和2 450 MHz。目前微波消融已经成为射频消融的一种替代方法,成为肿瘤热消融治疗的另一种有效治疗方法^[10]。其主要是基于微波的生物热效应工作机制,通过电磁辐射诱导的偶极分子(如水)旋转,将能量储存到组织中,增加分子运动,吸收微波能量,从而产生摩擦热^[14]。与射频相比,微波消融具有温度更高、消融时间更短、消融区域更广泛、受热沉效应影响小的优势,在较大肿瘤的消融治疗中得到广泛推广^[9]。

1.4 激光消融(laser ablation, LA)激光是一种高度相干、准直和单色的能量,可以从一次光源或通过光纤精确地传递到小目标,这种能量允许在长度和形状上有很大的变化。常见的一次光源是激光二极管或铷-铱石榴石,它们产生的波长为820 nm或1064 nm。当激光击中目标时,局部温度升高,然后热能在光纤周围组织扩展传递,造成永久性损伤,如凝固性坏死(46~100℃)和组织碳化/汽化(100~110℃)^[15]。相较于射频消融,激光消融的功率较小、能量集中,消融范围可控性较好,更加准确和安全^[16]。

1.5 高强度聚焦超声(high intensity focused ultra-

基金项目: 广西特聘专家专项资助项目(桂人才通字[2019]13号);广西医学高层次骨干人才培养“139”计划项目(桂卫科教发[2018]22号)

第一作者简介: 马燕飞(1979—),女,博士,副主任医师,研究方向:乳腺疾病的基础与临床研究, E-mail: yanfei1118@126.com

通讯作者简介: 唐乾利(1961—),男,医学博士,二级教授、主任医师,博士研究生导师,研究方向:普通外科学诊疗技术、创面修复的基础与临床研究, E-mail: htmgx@163.com

sound, HIFU) HIFU 作为一种新型的治疗良性和恶性肿瘤的微创疗法,使用“超声波”或“MRI”进行成像,提供综合治疗规划、实时治疗控制(空间定位和温度控制)和评估^[17]。超声波是一种机械振动波,能够穿透活体组织而不对组织造成伤害,可用于治疗疾病。超声可以聚焦在患者体内的一个点上,吸收和随后的能量耗散导致目标组织快速局部加热。超过 55 °C 的温度基本上会立即引起凝固性坏死致使细胞发生不可逆死亡。在这个过程中,主要产生两种生物学效应:热效应和机械效应^[18]。该技术已被广泛应用于子宫肌瘤的治疗和骨转移患者的疼痛缓解^[19]。

2 热消融技术在乳腺疾病治疗中的应用

2.1 RFA 与乳腺癌 RFA 在早期且病变小的乳腺癌治疗上,有一定优势,复发率低,但有局部感染的可能。一项随机临床对照 II 期研究提示,患有肿瘤直径 ≤ 2 cm 乳腺浸润性导管癌的女性患者被随机分配到接受 RFA 加手术切除(治疗组)或单纯的乳房肿瘤切除术组(对照组),对这 40 例受试者(RFA 组 20 例、乳房肿瘤切除术组 20 例)进行评估。结果将肿瘤进行 NADH 和 CK18 染色,表明 RFA 后肿瘤细胞活力消失,20 例乳房肿瘤切除术患者中有 11 例(55%)手术切缘阳性,20 例 RFA 患者中有 4 例(20%)手术切缘阳性,对照组高于 RFA 组。中位随访 25 个月(范围 1~83 个月),RFA 组术后局部乳腺炎症发生率高于乳房肿瘤切除术组,对照组均未出现局部感染。研究期间,两组均无复发或二次手术。这项研究初步表明 RFA 对局部肿瘤的控制是有效的,RFA 比肿瘤切除术更容易获得无瘤边缘,但其局部炎症发生率高^[20]。另一项非随机实验研究提示,治疗组 40 例患者在保乳手术(BCS)后接受 RFA 治疗,对照组 40 例患者仅接受 BCS 治疗,分析 RFA 对手术切缘肿瘤细胞活力的影响,RFA 后共分析 240 个切缘,结果获得大量无瘤切缘,与对照组相比,再次手术率显著降低,在术后并发症或美容效果方面没有差异^[21]。

2.2 MWA 与乳腺癌 MWA 具有温度更高、操作时间更短、受热沉效应影响更小的优势,与射频消融比较,消融范围更大,可针对相对较大的肿瘤。一项回顾性队列研究,入组采用 MWA 或乳头保留乳房切除术(NSM)治疗肿瘤直径 ≤ 5 cm 乳腺浸润性导管癌的女性,主要终点是肿瘤进展,次要终点包括生存率、美容效果和并发症,MWA 组 21 例患者,NSM 组 43 例患者,肿瘤平均大小为 2.3 cm(范围为 0.3~5.0 cm),中位随访时间为 26.7 个月(范围为 14.6~62.5 个月),MWA 组的平均年龄比 NSM 组大 24 岁,所有患者均获得技术效果。结果,在 MWA 组术后 42 个月和 28 个月分别发生了 1 例局部肿瘤进展和 1 例同侧乳房肿

瘤复发,NSM 组术后 31.2 个月、34 个月和 30.5 个月共发生 1 例同侧乳房肿瘤复发和 2 例骨转移。两组患者肿瘤进展情况差异无统计学意义,两组患者中均未发生癌症相关性死亡和主要并发症,然而,MWA 组住院时间更短,患者对治疗后期美容效果极为满意并认为治疗过程容易接受。MWA 在乳腺癌控制方面获得与乳头保留乳房切除术相似的短期疗效和更好的美容满意度,对不能耐受手术的老年乳腺癌患者具有更好的效果和安全性^[22]。

另一个前瞻性多中心研究评价 MWA 对乳腺良性病变(BBLs)的临床疗效,并比较国际放射科医师(ORS)和外科医生的学习曲线。该研究从 2014 年 2 月—2018 年 7 月,共纳入了来自 5 个中心的 755 例临床病理确诊为乳腺良性病变(BBLs)的患者,病变平均最大直径为(1.7±0.6) cm,分析了消融术后的技术成功程度、并发症、体积缩小比(VRR)、可触及性和美容满意度。此外,还分析了消融时间(AT)和能量(AE)及手术次数,以进行学习曲线评价。结果,完全消融率达到 100%,中位随访 13.7 个月后,所有病变的 12 个月 VRR 为 97.9%,1.0~2.0 cm 和 ≥ 2.0 cm 病变的 12 个月 VRR 分别为 98.6%和 96.9%,有 55.9%的病例消融后病变无法触及(85.7%的病例 MWA 前病变可触及)。美容和微创满意度分别为 98.4%和 94.5%。中位数 AT/cm³ 和 AE/cm³ 随着经验的增加而降低。5 年经验的 ORS 的 AE/cm³ 低于 1 年经验的介入放射科和外科医生,而外科医生的 AT/cm³ 与 5 年相对成熟期经验的 ORS 相当。超声引导下经皮 MWA 是一种有价值的治疗 BBLs 的技术^[23],其创伤小,完全消融率高,治疗后病变体积明显缩小甚至消失,美观、超声介入与临床相结合更能提高疗效和安全性^[24]。

MWA 也诱发相关的免疫应答,一项关于 IV 期乳腺癌 MWA 术后固有免疫应答的研究提示,原发灶乳腺癌的 MWA 治疗能抑制肺转移的进展并提高生存率。在对原发灶肿瘤进行 MWA 治疗后,NK 细胞及其细胞毒性通路被激活,并表现出增强的细胞毒性功能。同时消耗实验表明,不是 CD4+ 或 CD8+ T 细胞,而是 NK 细胞在延长存活时间中起到了关键作用。研究还发现与手术或对照治疗相比,原发灶肿瘤的 MWA 治疗还诱导了完全不同的 NK 细胞相关的细胞因子谱,激活产生 IL-15,激活 NK 细胞抑制转移进展。这项研究说明了转移性乳腺癌原发灶肿瘤的 MWA 治疗通过巨噬细胞/IL-15/NK 细胞轴抑制转移性进展。原发灶肿瘤的 MWA 治疗可能是一种很有前途的新生治疗 IV 期乳腺癌的策略,但还需要临床进一步证实^[25]。

2.3 LA 与乳腺疾病 LA 在良性乳腺病变治疗上效果明显。国内的一项研究提示,在 <2.0 cm 的乳腺纤维腺瘤治疗上比较 LA 前及消融术后 1 周超声造影检查结果,结果 LA 前超声造影呈均匀高增强,消融术 1 周后超声造影呈无增强。LA 后病灶血流减少,病灶增强影像提示体积明显减小,提示 LA 在乳腺纤维腺瘤治疗中有一定的疗效^[26]。LA 在乳腺癌治疗上,主要针对病灶较小的病变。有研究评估超声(US)引导的真空辅助乳腺活检(VAE)和超声引导下激光间质热疗法(LITT)治疗肿瘤直径 ≤ 1 cm 的单灶乳腺癌的可行性,并评估消融率,分析后续手术切除后的最终组织病理学结果。11 例肿瘤直径 ≤ 1 cm 的单灶乳腺癌女性患者,其病灶平均最大直径为 7.6 mm(5~10 mm),均接受 2 种不同的经皮微创 US 引导技术:先进行 VAE 乳房活检以去除病变,然后立即在活检部位进行 LITT 消融。4 周后进行随访,结果提示术中无病人报告疼痛或者不适,1 例(9.1%)报告了早期轻微并发症(轻微的浅表皮肤烧伤);手术切除后,组织病理学评估提示 10 例(90.9%)完全消融目标病灶,只有 1 例(9.1%)发现残留癌;坏死一出血腔平均最大直径为 27.3 mm(20~35 mm)。说明了对于肿瘤直径 ≤ 1 cm 的单灶乳腺癌病灶,在切除活检后进行 LA 可以被认为是一种替代手术切除的有效方法^[27]。LA 联合其他疗法治疗乳腺癌在动物模型上也有一定效果。使用 LA 联合光动力疗法(PDT)治疗乳腺癌的动物模型研究提示,将 12 只乳腺肿瘤小鼠模型分为 4 组:对照组(无任何治疗)、LA 组、PDT 组、LA 联合 PDT。结果 LA 联合 PDT 组治疗效果最好,乳腺癌细胞不仅被消融坏死,而且肿瘤边缘也被 PDT 处理,说明 LA 和 PDT 相结合的治疗方法比仅使用其中一种方法的单一治疗技术效果更好^[28],也期望有进一步的临床研究证实。

2.4 HIFU 与乳腺癌 HIFU 技术具有定位准确、无创、疗效明显等特点,其应用在乳腺癌治疗上需要一定的增效剂,而 GV_s-E. coli 为一种新型生物靶向性 HIFU 增效剂。研究提示利用对声学报告基因(ARG)进行基因工程改造,使其在大肠杆菌(E. coli)中成功表达,从而产生蛋白质纳米颗粒-气体囊泡(GV),通过将细菌疗法与 HIFU 疗法相结合,在大肠杆菌中表达的 ARG 可以通过超声在体外和体内观察到。静脉注射后,含有 GV_s 的大肠杆菌能特异性靶向肿瘤部位,在肿瘤微环境中连续定植,明显抑制肿瘤生长。同时,含有 GV_s 的大肠杆菌作为空化核可以在体外和体内有效地协同 HIFU 治疗,细菌疗法与 HIFU 联合治疗可使肿瘤抑制率高达 87%^[29]。杨海燕^[30]通过乳腺癌雌性 BALB/c 小鼠体外和体内实验来评价其 HIFU 增

效效果、联合 HIFU 治疗乳腺癌的疗效,结果提示 GV_s-E. coli 具备如超声造影剂等含气结构能增强超声空化效应和热效应的作用,具有较好的安全性和特异性靶向肿瘤组织的能力。表达 GV_s 的大肠杆菌能靶向定植于肿瘤组织,并且大肠杆菌体内表达的 GV_s 在 HIFU 消融时可增强空化效应和热效应,达到增强 HIFU 消融肿瘤的效果。GV_s-E. coli 有作为一种新型生物靶向性 HIFU 增效剂的潜力,联合 HIFU 治疗乳腺癌能起到协同作用。在影像引导 HIFU 治疗上,一项研究评估 MRI 引导的高强度聚焦超声(MR-HIFU)消融在乳腺癌患者中使用专用乳房平台的安全性和可行性,MR-HIFU 消融通过使用质子共振频移磁共振测温和一个专门为乳腺肿瘤消融设计的 MR-HIFU 系统进行,该研究对早期浸润性乳腺癌患者在手术切除前行部分肿瘤消融术。结果提示,10 例女性患者行 MR-HIFU 治疗,所有患者均未见皮肤发红或烧伤,应用能量与温度升高之间没有相关性;有 6 例患者,观察到最大直径为 3~11 mm 的肿瘤坏死,且靶向位置的数量与肿瘤坏死的区域数量相等。在组织病理学检查中发现,应用能量和肿瘤坏死的大小之间存在良好的相关性。研究结论提示使用专用乳房系统进行 MR-HIFU 消融是安全的,组织病理学证实肿瘤坏死^[31],疗效满意。

3 小结与展望

目前热消融治疗是安全、有效的非手术治疗乳腺良性或恶性疾病的方法,是最大限度提高疗效和减少并发症发生的重要手段。但目前热消融仍存在许多不足和挑战,如在评估肿瘤大小、定位、能量的选择与治疗时间的确定、消融过程的实时监控、疗效判定以及并发症的处理等目前尚无统一共识^[32],多发良性病变的治疗还要考虑病灶大小、位置、病情特点和患者经济条件、需求等多种因素,而恶性病变的热消融治疗技术上是可行的,但缺少大样本、长期随访评估疗效的研究,关键点是如何保证治疗可以完全消融^[33]。因此在进行热消融治疗之前,必须要进行合理的评估,来进一步确定选择何种热消融治疗的方法,同时评估远期疗效,安全性、成本、效益的平衡以及患者的生存、生活质量。

参考文献:

- [1] 罗宗将,姚天尉,汪建初. 肝血管瘤常用微创治疗方法的临床应用和研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2017, 39(6):501-503.
- [2] WU Y, QI H, CAO F, et al. TACE-sorafenib with thermal ablation has survival benefits in patients with huge unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:1130.
- [3] WILCOX VANDEN BERG R N, CALDERON L P, LA-

- RUSSA S, et al. Microwave ablation of cT1a renal cell carcinoma; oncologic and functional outcomes at a single center[J]. *Clin Imaging*, 2021, 76: 199-204.
- [4] UHLIG J, MEHTA S, CASE M D, et al. Effectiveness of thermal ablation and stereotactic radiotherapy based on stage I lung cancer histology[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2021, 32(7): 1022-1028. e4.
- [5] 华国勇, 郭建琴, 李旻, 等. 多模态超声评价经皮微波消融治疗乳腺良性肿瘤的疗效[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30(8): 816-819.
- [6] CAO XJ, WANG S R, CHE Y, et al. Efficacy and safety of thermal ablation for treatment of solitary T1N0M0 papillary thyroid carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. *Radiology*, 2021, 300(1): 209-216.
- [7] 饶珠峰, 陈洁怡, 赵李业, 等. 超声引导微波消融和腹腔镜切除治疗甲状腺良性结节的对比研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2018, 40(6): 583-585.
- [8] 陈宇, 逯泓智, 张广旭, 等. 热消融技术在甲状腺良性结节中的应用研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(2): 348-351.
- [9] 李鑫, 梁萍. 超声引导下肝癌热消融治疗的现状与进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(3): 510-514.
- [10] SWEENEY J, PARIKH N, EL-HADDAD G, et al. Ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2019, 36(4): 298-302.
- [11] 滕木俭, 李红, 王明海. 射频消融疗法[J]. *山东医药*, 2006(17): 89.
- [12] 张顺军, 王燕斐, 冯涛. 房颤射频消融术对心脏搭桥合并心脏瓣膜手术患者心功能的影响[J]. *海南医学*, 2021, 32(23): 3032-3035.
- [13] 杨智, 陈颖, 周彬. 超声引导下经皮射频消融治疗原发性肝癌患者的前瞻性随机对照研究[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(22): 3708-3710.
- [14] 庞小峰, 张安英. 微波的生物热效应的机理和特性研究[J]. *原子与分子物理学报*, 2001, 18(4): 421-425.
- [15] MAURI G, GENNARO N, LEE M K, et al. Laser and radiofrequency ablations for benign and malignant thyroid tumors[J]. *Int J Hyperth*, 2019, 36(2): 13-20.
- [16] 王玲, 姚振强, 许晓辉, 等. 激光消融在治疗甲状腺良性结节中的临床应用进展[J]. *转化医学电子杂志*, 2016, 3(1): 76-77.
- [17] SIEDEK F, YEO S Y, HEIJMAN E, et al. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (mr-hifu): technical background and overview of current clinical applications (part 1)[J]. *Rofo*, 2019, 191(6): 522-530.
- [18] 傅晓凤, 司星, 朱江. 高强度聚焦超声技术临床应用研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(10): 1044-1048.
- [19] 廖红, 周欣, 张潮, 等. 行高强度聚焦超声子宫肌瘤消融术的子宫内膜容受性、性激素水平的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(S1): 88-90.
- [20] GARCÍA-TEJEDOR A, GUMA A, SOLER T, et al. Radiofrequency ablation followed by surgical excision versus lumpectomy for early stage breast cancer: a randomized phase II clinical trial[J]. *Radiology*, 2018, 289(2): 317-324.
- [21] JIMÉNEZ M C, RIBEIRO G M, SOTO A C, et al. Radiofrequency ablation of the surgical bed after lumpectomy in breast-conserving surgery[J]. *Cir Esp (Enl Ed)*, 2020, 98(8): 472-477.
- [22] YU J, HAN Z Y, LI T, et al. Microwave ablation versus nipple sparing mastectomy for breast cancer ≤ 5 cm: a pilot cohort study[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 546883.
- [23] YANG Q, LI H, CHEN B H, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for 755 benign breast lesions: a prospective multicenter study[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(9): 5029-5038.
- [24] 张琳, 徐庆玲. 乳腺结节超声引导下微波消融的现状与展望[J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(2): 340-343.
- [25] YU M X, PAN H, CHE N, et al. Microwave ablation of primary breast cancer inhibits metastatic progression in model mice via activation of natural killer cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9): 2153-2164.
- [26] 王慧, 周文斌, 邓晶, 等. 超声引导下激光消融术治疗乳腺纤维腺瘤的效果研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(1): 19-22.
- [27] PERRETTA T, MEUCCI R, PISTOLESE C A, et al. Ultrasound-guided laser ablation after excisional vacuum-assisted breast biopsy for small malignant breast lesions: preliminary results[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 1533033820980089.
- [28] LEE J, PARK H Y, KIM W W, et al. Combination treatment with photodynamic therapy and laser ablation in breast cancer: an animal model study[J]. *Photomed Laser Surg*, 2017, 35(9): 505-512.
- [29] 蒋富杰, 杨海燕, 王璐, 等. 表达气体囊泡的大肠杆菌能安全地增强高强度聚焦超声的消融效果[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(5): 649-656.
- [30] 杨海燕. 细菌蛋白纳米粒协同 HIFU 治疗乳腺癌的实验研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [31] MERCKEL L G, KNUTTEL F M, DECKERS R, et al. First clinical experience with a dedicated MRI-guided high-intensity focused ultrasound system for breast cancer ablation[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(11): 4037-4046.
- [32] 李娜, 梁栋, 杨秦薇. 乳腺肿瘤射频消融治疗技术要点[J]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2020, 14(5): 380-384.
- [33] KINOSHITA T. RFA experiences, indications and clinical outcomes[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(6): 603-607.

收稿日期: 2022-01-13; 修回日期: 2022-03-03