

聚焦超声消融治疗在老年原发性肝癌患者中的应用与展望

谢思雨, 金成兵*

重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心, 重庆

收稿日期: 2025年1月27日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘要

原发性肝癌是常见的严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一, 老年人群中发病率逐渐上升, 但老年患者存在着治疗不足的风险。随着科学技术的不断进步, 临床上原发性肝癌的治疗方法发展迅速, FUAS作为唯一的体外的非侵入性的肿瘤局部治疗方式, 现广泛应用于早期肝癌、中晚期肝癌、困难部位的肝癌等方面。现就FUAS在老年原发性肝癌患者中的治疗机制、临床应用及研究进展方面进行综述。

关键词

高强度聚焦超声, 聚焦超声消融手术, 原发性肝癌, 老年

The Application and Prospects of Focused Ultrasound Ablation Surgery in Elderly Patients with Primary Liver Cancer

Siyu Xie, Chengbing Jin*

Clinical Center for Tumor Therapy, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 27th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

Abstract

Primary liver cancer is a common and aggressive malignancy that significantly impacts human health, with its incidence steadily increasing among the elderly population. However, elderly patients are often at risk of receiving suboptimal treatment. With ongoing advancements in medical

*通讯作者。

文章引用: 谢思雨, 金成兵. 聚焦超声消融治疗在老年原发性肝癌患者中的应用与展望[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1614-1619. DOI: 10.12677/acm.2025.152517

science and technology, the clinical management of primary liver cancer has seen rapid progress. Focused ultrasound ablation surgery (FUAS) stands out as the only extracorporeal, non-invasive, and localized tumor treatment, and has become widely adopted for early-stage hepatocellular carcinoma, as well as for intermediate- and advanced-stage cases, and tumors located in challenging anatomical sites. This article provides an overview of the therapeutic mechanisms, clinical applications, and research advancements of FUAS in elderly patients with primary liver cancer.

Keywords

High-Intensity Focused Ultrasound, Focused Ultrasound Ablation Surgery, Primary Liver Cancer, The Elderly

Copyright © 2025 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. 引言

原发性肝癌(Primary liver cancer, PLC)在中国是一个严重的公共卫生问题, 根据中国国际癌症中心发布的数据, 2022 年全国原发性肝癌发病人数 36.77 万人(居第 4 位), 因肝癌死亡人数 31.65 万人(居第 2 位)[1]。原发性肝癌包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)、混合型肝癌, 其中 HCC 最为常见, 占 75%~85%。

我国 PLC 发病率随着年龄的增长也逐步增高, 80~84 岁年龄组的发病率达高峰。这可能与慢性丙型肝炎的延迟性进展、老年患者易合并酒精性肝病及非酒精性脂肪肝等原因相关, 老年患者的定义随着时间推移而发生改变, 最近的研究将 75 岁或 80 岁作为临界年龄, 而之前的研究将 65 岁以上的患者也纳入老年群体[2]-[4]。值得注意的是, 老年患者易患合并症, 如高血压、糖尿病、心脑血管疾病、慢性肺部疾病等, 功能状态较差, 难以确定最佳治疗策略, 存在着治疗不足的风险[5]。

目前, PLC 首选的治疗方法是手术切除, 但由于疾病早期常无症状或症状不典型, 导致大部分患者确诊时已达中晚期, 仅有 20%~30%的手术机会, 并且因老年患者患合并症率高, 肝切除术存在争议, 年龄已被确定为肝脏手术并发症和死亡率的一个危险因素。对于无法手术的肝癌患者, 治疗方式包括局部治疗及全身治疗, 局部治疗方式主要有射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、动脉介入栓塞(transarterial chemotherapy embolization, TACE)、微波消融(microwave ablation, MWA)、经皮无水乙醇注射(percutaneous ethanol injection, PEI)、冷冻治疗及聚焦超声消融手术(focused ultrasound ablation surgery, FUAS)等。FUAS 也被称作高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU), 是一种体外的非侵入性的肿瘤治疗技术, 通过将超声波聚焦于体内的肿瘤组织, 利用超声的热效应、空化效应及机械效应使病变组织发生凝固性坏死, 达到局部消融肿瘤、延长生存期的目的[6] [7]。

本文就 FUAS 在老年原发性肝癌患者中的作用机制、临床应用、研究进展方面作一综述, 指导临床治疗, 让更多患者从中获益。

2. FUAS 的治疗原理

FUAS 利用超声波的可聚焦性及组织穿透性, 在影像监控系统的引导下精准定位体内病灶靶点, 通过将体外低强度超声波聚焦于体内肿瘤组织, 形成高能量的焦点, 使焦点区形成瞬间高温, 可达 60℃ 以上, 发生蛋白质变性, 导致目标区域出现不可逆的凝固性坏死。组织损伤的另一潜在效应机制是空化效

应, 指由于超声波的高幅度声压作用, 空化气泡发生崩解, 对肿瘤细胞产生冲击波、局部高温、高压等变化, 可以增加消融体积, 提高治疗效果[8]。除此之外有研究证明, FUAS 在消融肿瘤的过程中可以释放大量的肿瘤碎片, 释放的肿瘤抗原可被成熟的树突状细胞(dendritic cell, DC)捕获并随之迁移至淋巴引流区, 触发治疗靶区及治疗靶区外的抗肿瘤的免疫反应, 增加机体抗肿瘤的免疫功能[9][10]。FUAS 的监测设备包括超声系统和磁共振系统, MRI 监测的聚焦超声消融手术(magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery, MRgFUS)设备临床上主要应用于子宫肌瘤的消融[11], 在治疗肝肿瘤方面, 是有前途的, 但临床实践上仍受到一些技术挑战的阻碍, 如在肝脏运动、术中避开肋骨和肠道等方面。超声监测的聚焦超声消融手术(ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound, USgHIFU)临床上广泛应用, 目前已用于胰腺癌、肝肿瘤、骨与软组织肿瘤、乳腺癌等实体瘤的治疗[12]。

3. FUAS 在老年原发性肝癌中的临床应用

根据流行病学研究统计结果, 可见我国 PLC 的发病率在老年人群中逐渐增高。以往的大多数研究发现, 老年和非老年 HCC 患者的长期生存率相似, 而最近一些研究驳斥了这一观点, Hatanaka 等人发现 ≥ 80 岁的 HCC 患者 5 年生存率为 26%~43%、Wu 等人发现 ≥ 85 岁的 HCC 患者 5 年总生存率为 35.5% [13][14]。老年患者更易患其他合并症, 如高血压、糖尿病、心脑血管疾病、慢性肺部疾病等, 在临床实践中合并症会导致患者对治疗指南推荐的依从性差。并且老年患者被认为更容易受到手术治疗或化疗的并发症的影响[15], 故局部治疗方面更倾向于选择如 RFA、FUAS、TACE 等局部消融治疗方式而非手术治疗。

FUAS 为完全体外治疗的局部治疗方式, 在肝癌消融治疗中得到广泛应用。在治疗早期肝癌方面, 欧洲肝脏研究协会(European association for the study of the liver, EASL)临床实践指南已建议对不适合手术的 BCLC 0 期或 A 期肝癌进行消融治疗, 其中局部消融可作为 < 3 cm HCC 的一线疗法[16]。Tan To Cheung 等对 FUAS 与 RFA 治疗 < 3 cm HCC 患者的生存进行分析, 得出 FUAS 组与 RFA 组 1 年、3 年总生存率分别为 97.4%、81.2%和 94.6%、79.8% ($p = 0.530$), FUAS 组与 RFA 组 1 年、3 年无病生存率分别为 63.6%、25.9%和 62.4%、34.1% ($p = 0.683$), 可见 FUAS 为 < 3 cm 的 HCC 患者提供了良好的肿瘤预后[17]。在治疗中晚期肝癌方面, 多数患者存在肝脏功能差, 多器官功能下降, 合并门静脉癌栓、远处转移等风险。Wu 等报告了采用 FUAS 治疗的 55 例中晚期 HCC 患者的治疗结果, 采用 TNM 分期, 其中 15 名患者为 II 期、16 名患者为 IIIA 期、24 名患者为 IIIC 期, 结果显示术后均未出现严重的不良反应, 治疗后 6、12 和 18 个月的总生存率分别为 86.1%、61.5%和 35.3% [18]。并且曹心宇和徐海燕等研究显示 FUAS 对于中晚期肝癌患者而言, 治疗后 2 周 AFP 可显著下降, NK 细胞活性、淋巴因子激活的杀伤细胞活性、IL-2 显著升高; 治疗后 3 月, VAS 评分、卡氏功能状态评分较治疗前显著改善[19]。表明了 FUAS 在治疗中晚期原发性肝癌中能够有效且安全地抑制肿瘤进展。

此外, 当肝癌病灶临近膈肌、胆管、胆囊、心脏等困难部位时, RFA、MWA 等局部消融方法面临穿刺损伤、热损伤等风险, 增加了手术并发症的发生率并可能影响消融效果。而 FUAS 作为一种完全体外的治疗方法, 无需穿刺, 治疗过程均在超声实时监测下进行, 且可通过术中动态调整治疗体位、人工胸腔积液注射及临时呼吸控制等方式来增加靶区暴露, 从而提高手术安全性和治疗效果[20]。因此, 对于困难部位的肝癌, FUAS 治疗可弥补其他局部消融治疗上的局限性。值得注意的是, 人工胸水的建立、呼吸控制已有研究证明不会影响患者的通气功能, 治疗期间的血液及血液动力学各指标均保持稳定[9]。

然而针对 FUAS 治疗原发性肝癌中老年患者这一特殊人群的研究仍较为有限。吉永烁等人针对 FUAS 在老年原发性肝癌患者中的有效性及安全性进行了分析, 纳入了 41 例 CNLC 分期为 IIa 期以内且 ≥ 65 岁的原发性肝癌患者, 结果显示 1 年和 2 年生存率分别是 87.8%和 42.7%, 治疗后均未发生严重并发症, 并对年龄进行亚组分析, 发现年龄不会影响患者治疗的预后[5]。另一项 FUAS 联合 TACE 治疗老年原发性

肝癌的回顾性研究表明, 联合组较 TACE 组肿瘤缩小更明显, 术后 AFP 值降低幅度更大; 两组中位生存时间可达(32.0±6.9)月、(21.0±6.3)月, 1、2、3 年生存率分别为 83.1%、57.3%、42.6%和 62.9%、41.4%、22.3%; 且两组术后均未发生严重的不良反应[21]。这提示着 FUAS 具有高安全性, 可为老年、功能状态差、患其他合并症的患者提供一种有效的局部治疗方式; 并且在多学科诊疗模式的治疗理念下, 可以根据患者临床特征、肿瘤情况等因素, 选择适当的联合治疗策略。

4. FUAS 治疗老年原发性肝癌的局限与未来

随着 FUAS 在肝癌治疗中逐渐得到广泛应用, 尤其是针对老年原发性肝癌患者, 其临床效果和潜力已经获得了一定的关注。已有研究对 HIFU 治疗效果及安全性进行了初步评估, 但仍存在以下一些问题。

目前关于 FUAS 治疗老年原发性肝癌患者的研究大多为样本量较少的回顾性研究, 这可能会导致统计效力降低及研究结果存在偏倚。未来研究应扩大样本量, 并通过大规模的临床试验进一步验证 FUAS 治疗老年与非老年原发性肝癌在安全性、客观疗效及生存预后等方面有无差异, 从而为 FUAS 在老年原发性肝癌治疗中的临床应用提供更有力的证据。另外 FUAS 治疗肝癌仍存在一些局限性, 在临床治疗中会联合其他局部治疗方式。比如对于靠近大血管的肿瘤, 由于血管内血液快速流动会带走大量的热量, 使部分肿瘤局部温度、能量不够高而降低疗效, 可通过术前行 TACE 栓塞肿瘤血管, 以优化靶区声环境、增加目标区域的能量沉积效率。以后应进一步探讨 FUAS 结合其他局部治疗方式来治疗老年原发性肝癌的疗效及安全性。最后, 生活质量逐渐成为评估疾病治疗效果及患者生存现状的重要指标[22], 尤其对于老年患者而言, 由于其常易合并多种基础疾病, 对治疗的耐受性降低, 因此临床治疗中应予以重视。赵敏等人对老年原发性肝癌患者在 TACE 术后生活质量进行了研究, 结果表明年龄 ≥ 75 岁是术后生活质量降低及焦虑抑郁发生率增高的因素之一, 这可能与高龄患者身体体能下降、术后恢复慢、合并其他基础疾病等方面相关[23]。然而, 大多数研究未对老年患者进行具体分析, Jorunn Drageset 等学者指出, ≥ 80 岁的癌症患者的生活质量及潜在影响因素的研究仍欠缺[24]。因此, 在评估 FUAS 在老年原发性肝癌患者中的治疗效果、生存预后、治疗不良反应外, 还应关注患者术后生活质量的改善情况, 提升心理和社会功能。

在制定老年患者的治疗决策时, 除关注年龄外, 还应综合评估所患合并症的数量、严重程度等方面, 确定患者的治疗风险。其中最为成熟的方法是 Comprehensive geriatric assessment (CGA), 是一种全面的、多维度的评估方法, 涉及医学、功能、认知、营养等方面需要专业人员进行详细的多项检查并结合患者的背景信息进行综合判断。临床上使用较为复杂, 现在已经提出了几种量表来快速评估患者的治疗风险, 其中研究较多的是 Geriatric-8 (G-8)和 Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) [4]。其中 G-8 包括 8 个项目, 涉及年龄、体重变化、自评健康状况、生活独立性、活动水平等方面, 通过评估这些项目可帮助临床中综合评估老年患者的健康状况, 尤其是肿瘤患者。几项前瞻性研究都表明了其可预测化疗相关毒性及预测各种实体癌的生存率。VES-13 包括了 13 个项目, 涵盖体力活动、自评健康状况、体重变化、记忆力等因素, 通过该量表可有效识别出因多种健康问题和生活质量下降而处于脆弱状态的患者。有研究提出 VES-13 可预测严重化疗相关毒性的发生($p = 0.015$), 并且与接受化疗的消化道癌症的生存率相关($p < 0.001$) [25] [26]。然而, 需注意的是 G-8 和 VES-13 单独或联合使用可快速评估治疗风险, 但其并不能取代 CGA, 而是帮助我们更好地选择哪些患者需要使用 CGA 工具进行评估。

随着医学技术的发展, 目前精准医学和个体化治疗不断进步, 以后应根据老年患者的具体生理特点、肿瘤分析、基因检测数据等方面, 制定个体化的 FUAS 治疗方案。现有研究表明原发性肝癌患者 FUAS 治疗前后 HSP70、PTN、PIVKA-II 水平变化值与早期复发独立相关[27], 未来应继续对老年患者进行随访, 探索 FUAS 术后肿瘤复发的具体机制及预测指标, 提高生存率。

5. 小结

原发性肝癌在老年人群中发病率逐渐增加, 且老年患者易合并其他基础疾病, 功能状态较差, 存在着治疗不足的风险, 需引起临床实践中的注意。FUAS 作为唯一的体外的非侵入性的肿瘤局部治疗方式, 已广泛应用于早期肝癌、中晚期肝癌、困难部位的肝癌等方面。由于其较高的安全性, 已有研究表明 FUAS 在治疗老年原发性肝癌患者中, 生存预后、肿瘤反应及不良反应方面与非老年患者相比未见明显差异。然而, 仍需要大规模的临床试验来进一步证实, 以及 FUAS 联合其他局部治疗及术后生活质量评估也值得进一步研究。

参考文献

- [1] 闫煜政, 肖嗣傑, 马宽生. 原发性肝癌的精准消融治疗[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2024, 31(12): 1430-1433.
- [2] 陈倩倩, 芮法娟, 倪文婧, 等. 原发性肝癌的流行病学及其危险因素研究进展[J]. 中国全科医学, 2024, 27(6): 637-642.
- [3] Macias, R.I.R., Monte, M.J., Serrano, M.A., González-Santiago, J.M., Martín-Arribas, I., Simão, A.L., *et al.* (2021) Impact of Aging on Primary Liver Cancer: Epidemiology, Pathogenesis and Therapeutics. *Aging*, **13**, 23416-23434. <https://doi.org/10.18632/aging.203620>
- [4] Brunot, A., Le Sourd, S., Pracht, M. and Edeline, J. (2016) Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients: Challenges and Solutions. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **3**, 9-18. <https://doi.org/10.2147/jhc.s101448>
- [5] 吉永烁, 朱君秋, 朱绫琳, 等. 高强度聚焦超声治疗老年原发性肝癌的有效性及安全性临床观察[J]. 老年医学与保健, 2021, 27(1): 94-97+117.
- [6] 王健, 张炼. 肝癌的聚焦超声消融治疗[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(11): 1451-1454+1474.
- [7] Ng, K.K.C., Poon, R.T.P., *et al.* (2011) High-Intensity Focused Ultrasound for Hepatocellular Carcinoma: A Single-Center Experience. *Annals of Surgery*, **253**, 981-987.
- [8] 曾林静, 邹建中. 高强度聚焦超声在肝癌治疗中的临床应用[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(10): 1490-1492.
- [9] 许利劫, 邹建中. 高强度聚焦超声治疗“困难部位”肝癌的安全性及有效性[J]. 临床超声医学杂志, 2014, 16(3): 182-184.
- [10] 肖雷, 曹丹, 吴喆. 高强度聚焦超声重塑肿瘤免疫微环境及抗肿瘤治疗的研究进展[J]. 癌症进展, 2024, 22(13): 1397-1401.
- [11] Cheung, T.T., Ma, K.W. and She, W.H. (2021) A Review on Radiofrequency, Microwave and High-Intensity Focused Ultrasound Ablations for Hepatocellular Carcinoma with Cirrhosis. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **10**, 193-209. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2020.03.11>
- [12] Altekruse, S.F., McGlynn, K.A., Dickie, L.A. and Kleiner, D.E. (2012) Hepatocellular Carcinoma Confirmation, Treatment, and Survival in Surveillance, Epidemiology, and End Results Registries, 1992-2008. *Hepatology*, **55**, 476-482. <https://doi.org/10.1002/hep.24710>
- [13] Hatanaka, T., Kakizaki, S., Hiraoka, A., Kariyama, K., Tsuji, K., Ishikawa, T., *et al.* (2022) The Prognosis of Elderly Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Multi-Center 19-Year Experience in Japan. *Cancer Medicine*, **12**, 345-357. <https://doi.org/10.1002/cam4.4850>
- [14] Yamamoto, H., Kaibori, M., Matsushima, H., Kosaka, H., Matsui, K. and Sekimoto, M. (2023) Efficacy and Safety of Liver Resection in Super Elderly Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **24**, 1089-1094. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2023.24.3.1089>
- [15] Cho, E., Cho, H.A., Jun, C.H., Kim, H.J., Cho, S.B. and Choi, S.K. (2019) A Review of Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients Focused on Management and Outcomes. *In Vivo*, **33**, 1411-1420. <https://doi.org/10.21873/invivo.11618>
- [16] 王姗, 吴庆旺, 李小科, 等. 《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》解读[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(5): 996-999.
- [17] Cheung, T.T., Fan, S.T., Chu, F.S.K., Jenkins, C.R., Chok, K.S.H., Tsang, S.H.Y., *et al.* (2013) Survival Analysis of High-Intensity Focused Ultrasound Ablation in Patients with Small Hepatocellular Carcinoma. *HPB*, **15**, 567-573. <https://doi.org/10.1111/hpb.12025>
- [18] Wu, F., Wang, Z., Chen, W., Zhu, H., Bai, J., Zou, J., *et al.* (2004) Extracorporeal High Intensity Focused Ultrasound Ablation in the Treatment of Patients with Large Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **11**, 1061-1069. <https://doi.org/10.1245/aso.2004.02.026>

- [19] 曹心宇, 徐海燕. 高强度聚焦超声治疗原发性肝癌的临床效果分析[J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37(6): 1054-1057.
- [20] Tsang, S.H., Ma, K.W., She, W.H., Chu, F., Lau, V., Lam, S.W., *et al.* (2021) High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Liver Tumors in Difficult Locations. *International Journal of Hyperthermia*, **38**, 56-64. <https://doi.org/10.1080/02656736.2021.1933217>
- [21] 龚文, 李文仿, 冉立峰, 等. TACE 联合 HIFU 治疗老年原发性肝癌的临床研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(2): 173-175+179.
- [22] Feng, J., Xu, R., Li, K., Li, F., Gao, M., Han, Q., *et al.* (2022) Effects of Preoperative Oral Carbohydrate Administration Combined with Postoperative Early Oral Intake in Elderly Patients Undergoing Hepatectomy with Acute-Phase Inflammation and Subjective Symptom Burden: A Prospective Randomized Controlled Study. *Asian Journal of Surgery*, **45**, 386-395. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.06.042>
- [23] 赵敏, 祝涛, 黄敏. 老年原发性肝癌患者经导管肝动脉化疗栓塞术后生活质量及其影响因素[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2024, 23(8): 599-602.
- [24] Drageset, J., Sandvik, R.K., Eide, L.S.P., Austrheim, G., Fox, M. and Beisland, E.G. (2021) Quality of Life among Cancer Inpatients 80 Years and Older: A Systematic Review. *Health and Quality of Life Outcomes*, **19**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01685-0>
- [25] Stokoe, J.M., Pearce, J., Sinha, R. and Ring, A. (2012) G8 and VES-13 Scores Predict Chemotherapy Toxicity in Older Patients with Cancer. *Journal of Geriatric Oncology*, **3**, S81. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2012.10.096>
- [26] Huisman, M.G., Audisio, R.A., Ugolini, G., Montroni, I., Vigano, A., Spiliotis, J., *et al.* (2015) Screening for Predictors of Adverse Outcome in Onco-Geriatric Surgical Patients: A Multicenter Prospective Cohort Study. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, **41**, 844-851. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.02.018>
- [27] 刘红涛, 王冬冬, 陈英. 原发性肝癌患者高强度聚焦超声治疗前后 HSP70、PTN、PIVKA-II 水平变化及对早期复发的预测效能[J]. 临床误诊误治, 2024, 37(5): 67-72.