doi:10.16118/j.1008-0392.2018.04.012

·临床研究·

高强度聚焦超声治疗非手术胰腺癌近期疗效评价及生存分析

余 怡,许 青,朱忠政,茅 伟,李 莉,李 青

(同济大学附属第十人民医院肿瘤科,上海 200072)

【摘要】目的 探讨高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)治疗非手术胰腺癌近期疗效及生存情况。**方法** 筛选符合入组条件的非手术胰腺癌患者 30 例(3 例患者共接受 2 次 HIFU 治疗,共计 33 例次),记录患者 HIFU 治疗前 1 周和治疗后 1 个月肿瘤标志物 CA19-9 和靶病灶影像学变化,对患者进行生存随访。**结果** HIFU 治疗后,靶病灶最大直径为(4.8±1.54)cm,与治疗前最大直径(4.67±1.50)cm 相比,差异无统计学意义(P=0.328);胰腺超声造影检查提示靶病灶区血供减少,CT 增强检查示靶病灶区内密度降低,MRI 增强检查示 T1WI 信号增加,T2WI 信号降低;57.7%患者血清 CA19-9 降低。30 例患者中位生存期 10.4 个月(95%CI:7.93~12.8),6、12 个月生存率分别为 66.7%和 20%。**结论** HIFU 治疗能够有效抑制肿瘤生长,减轻肿瘤负荷,延长胰腺癌患者的生存期,且不良反应少,是非手术胰腺癌患者的治疗方法之一。

【关键词】胰腺癌;高强度聚焦超声;生存分析

【中图分类号】R735.9 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1008-0392(2018)04-0061-05

Short-term efficacy and survival analysis in patients with inoperable pancreatic cancer treated by high intensity focused ultrasound

YU Yi, XU Qing, ZHU Zhong-zheng, MAO Wei, LI Li, LI Qing

(Dept. of Oncology, Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China)

【Abstract】Objective To evaluate the short-term efficacy and survival of patients with pancreatic cancer undergoing high-intensity focused ultrasound (HIFU). **Methods** Thirty patients with inoperable pancreatic cancer underwent 33 treatments of HIFU. The serum level of CA19-9, imaging findings and complications were recorded 1 month after HIFU treatment. The median survival time (MST) was calculated by Kaplan-Meier method. **Results** The maximum size of tumor was not significantly changed after HIFU treatment [before treatment (4.8±1.54) cm, after treatment (4.67±1.50) cm, P=0.472]. Imaging examination suggested that coagulation necrosis occurred in the target lesion and the blood supply was reduced or disappeared in the enhanced images; serum CA19-9 levels were decreased in 57.7% patients. The medium survival time (MST) was 10.4 months(95%CI: 7.93-12.8); 6-month and 1-year survival rates were 66.7% and 20% respectively. **Conclusion** HIFU may benefit to advanced pancreatic cancer patient by stabilizing tumors, alleviating tumor burden and prolonging survival with less complications, which can be chosen as a palliative treatment in patients with inoperable pancreatic cancer.

收稿日期:2017-10-18

基金项目:上海市卫计委重点项目(201640020)

作者简介:余 怡(1989—),女,硕士研究生.E-mail:1002553246@qq.com

通信作者:许 青.E-mail:qingxumed@163.com

【Key words】 pancreatic cancer; high-intensity focused ultrasound; survival analysis

胰腺癌是目前侵袭性和致死性最高的恶性肿瘤之一。早在 2014 年,胰腺癌已成为欧洲癌症相关死亡的第 4 大原因[1]。在我国,胰腺癌的发生率和死亡率分别位列恶性肿瘤的第 7 位和第 6 位,且在逐年上升[2-3]。胰腺癌首发症状以腹痛为主[4],目前,首选的治疗方式为手术切除肿瘤,但在疾病早期缺乏特征性临床表现,在明确诊断时仅有 15%~20%的患者具备手术治疗的条件,其余患者以化疗或放疗或两者联合治疗方案为主,但 1 年生存率仅有 18%~20%[5-6],对于仅接受姑息治疗的患者来说预后更差[7]。因而,临床上急需探求胰腺癌治疗的新方法。

高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)是一种影像介导的无创性的体外热波消融技术,利用体外换能装置将高强度超声聚焦于体内靶点,使靶区瞬态温度高于 60 ℃,导致靶组织凝固性坏死,而其聚焦的特性使得声通道上非焦点区的组织受到的热损伤最小[8-9]。越来越多的证据表明,HIFU 能够有效治疗胰腺癌,并延长非手术胰腺癌患者生存期,但关于胰腺癌 HIFU 治疗后近期疗效的评价标准尚未建立。本研究回顾性分析 2012 年 11 月—2017 年 2 月在同济大学附属第十人民医院接受 HIFU 治疗的非手术胰腺癌患者的临床数据,评估 HIFU 治疗的疗效并分析患者的生存情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 患者资料 自 2012 年 11 月—2017 年 2 月,本研究共纳入同济大学附属第十人民医院 HIFU 治疗室接受 HIFU 治疗的胰腺癌患者 30 例,3 例患者共接受 2 次 HIFU 治疗,共计 33 例次。其中,男性患者 18 例,女性患者 12 例,年龄 49~84 岁,平均年龄(64.8±9.4)岁。患者一般情况见表 1。

1.1.2 纳入标准 胰腺癌诊断依据为组织病理学或临床表现,实验室检查(如血清 CA19-9)和影像学检查[如计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)及正电子发射断层显像/X 线计算机体层成像仪(PET/CT)];外科手术无法切除或患者拒绝手术治疗或不能耐受外科手术;机载超声检查能够明确显示胰腺肿瘤病灶;所有患者均签署书面知情同意书。

1.1.3 排除标准 明显梗阻性黄疸;不能耐受镇静镇痛治疗;KPS 评分<60 分;治疗相关区域有严重瘢痕形成或存在皮肤破损、感染;合并严重凝血功能障碍、器官功能衰竭。

1.1.4 设备 JC/JC200 型聚焦超声肿瘤治疗系统由重庆海扶技术有限公司提供,该系统由三部分构成:体外换能装置、计算机操作系统和治疗床。

表 1 接受 HIFU 治疗的胰腺癌患者一般情况
Tab. 1 Clinical characteristics of pancreatic cancer patients with HIFU treatment

项目	*n*
原发肿瘤部位	
头颈部	14
体尾部	16
肿瘤最大直径/cm	
<5	20
≥5	10
CA19-9>37 U/mL	
是	25
否	5
肿瘤 TNM 分期	
Ⅱ期	2
Ⅲ期	10
Ⅳ期	18
Ⅳ期肿瘤转移部位	
肝	13
肺	2
腹膜、脾、骨	3

1.2 HIFU 治疗方法

1.2.1 治疗前准备 治疗前 3 d 连续进食无渣、不产气、易消化饮食,治疗前 1 晚开始禁食禁饮,导泄并清洁灌肠。治疗当天治疗区域皮肤准备:肥皂水清洗治疗区域皮肤,剃去毛发;用脱气水棉球点线式擦拭皮肤,再用负压吸引器接脱气盘脱气;75%乙醇棉球点线式擦拭皮肤脱脂。患者术前留置导尿管及胃管。

1.2.2 方法 患者体位固定后,在治疗头与腹壁之间置入水囊,上升治疗头,将肿瘤周围的胃肠道挤开,清楚显示肿瘤和其毗邻关系,调节治疗头使焦域位于肿瘤内。

1.3　数据收集

收集患者行 HIFU 治疗前 1 周内及治疗结束后影像学检查，包括治疗后 1 周内胰腺超声造影检查和治疗后 1 个月内腹部 CT 平扫+增强或 MRI 平扫+增强等影像学检查，记录靶病灶影像学变化和最长直径，并对患者进行生存随访。收集患者就诊时的基本信息、肝肾功能、电解质、淀粉酶、肿瘤标志物 CA19-9、心电图等检查结果，及患者 HIFU 治疗数据和护理记录。

1.4　统计学处理

利用 SPSS20.0 软件对数据进行分析处理，所有均数用 $\bar{x}\pm s$ 表示，均数间利用 t 检验方法比较，Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　HIFU 治疗数据

HIFU 治疗结束后 1 周内，共获得 15 例次胰腺超声造影检查结果，均显示靶病灶区血供减少及坏死；治疗后 1 个月内，共获得 19 例次 CT 和 12 例次 MRI 检查结果，2 例患者失访。30 例患者顺利完成 33 次 HIFU 治疗，一次治疗时间定义为从患者上治疗床到治疗结束下治疗床的过程，治疗时间 30.35～290.00 min，平均(131.14±45.87) min。HIFU 照射时间定义为从治疗头开始聚焦超声输出对治疗区进行治疗到停止聚焦超声输出的过程，照射时间 4.43～25.83 min，平均(12.88±6.02) min；输出总能量为 40.30～598.20 kJ，平均(212.21±139.06) kJ；输出平均功率为 100～398.80 W，平均为(265.61±92.40) W。

2.2　HIFU 治疗后患者不良反应

本研究中 5 例患者于术后第 2 天或第 3 天出现血淀粉酶升高，未见明显急性胰腺炎临床症状及体征。所有患者未见腹胀、梗阻性黄疸、皮肤灼伤、消化道出血、胃肠穿孔等严重并发症。

2.3　疗效观察

2.3.1　靶病灶情况分析　较 HIFU 治疗前，部分 CT 增强检查提示靶病灶区内密度降低，伴边缘不规则强化，部分 MRI 增强检查显示 T1WI 信号无增强，T2WI 信号降低，病灶边缘不规则强化影。HIFU 治疗后影像学变化见图 1。31 例次 HIFU 治疗后病灶最大直径[(4.8±1.54) cm]与治疗前最大直径[(4.67±1.50) cm]之间差异无统计学意义($P=0.328$)，其中，13 例次缩小，6 例次无变化，12 例次稍增大。统计患者 HIFU 治疗后 1 个月内血清 CA19-9 变化，57.7%(15/26)患者降低，19.2%(5/26)患者无变化，23.1%(6/26)患者升高。

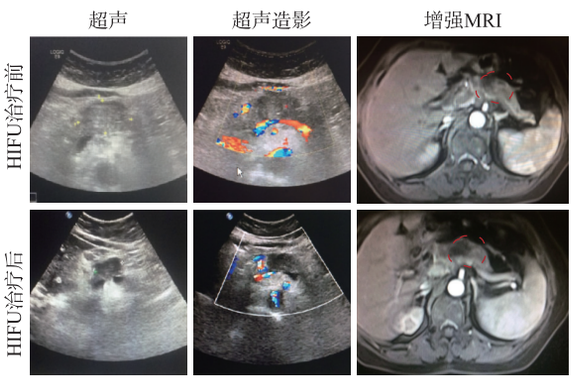


图 1　1 例患者 HIFU 治疗前后影像学变化
Fig. 1 Imaging changes from a patient with HIFU before and after treatment

超声可见靶病灶回声改变；超声造影可见靶病灶血供减少；增强 MRI 可见靶病灶坏死

2.3.2　生存期分析　本研究中共纳入 30 例患者，其中失访 8 例，存活 5 例，死亡 17 例。6 个月和 12 个月生存率分别为 66.7%和 20%，平均中位生存期 10.4 个月(95%CI：7.93～12.8)。其中，1 位Ⅱ期患者自第 1 次 HIFU 治疗结束至随访终点已 23 个月，疗效评价稳定。Ⅲ期和Ⅳ期患者中位生存期分别为 9.5 个月(95%CI：5.33～13.73)和 6.1 个月(95%CI：0.00～16.65)，6 个月生存率分别为 50%和 38.9%，12 个月生存率分别为 30%和 11.1%，生存曲线见图 2。

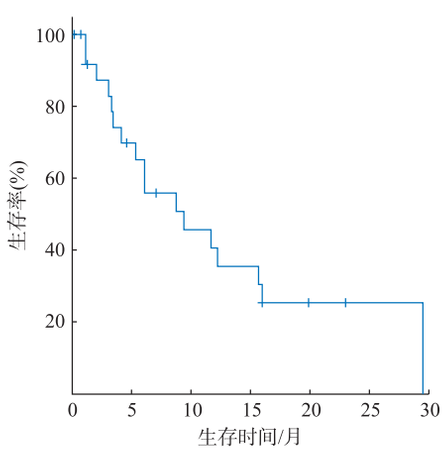


图 2　胰腺癌 HIFU 治疗生存曲线
Fig. 2　Survival curve of pancreatic cancer patients after HIFU treatment

3 讨　论

HIFU是一种体外热波消融术,主要机制包括热效应和机械效应[10],此外,有文献报道HIFU治疗可以增强患者机体免疫力和提高局部化疗药物浓度[11-13],在胰腺癌的治疗中有无创、精准等优势。

本研究获得28例患者的随访数据,对比患者HIFU治疗前后靶病灶最大直径,差异无统计学意义($P=0.472$)。王琨等[14]的研究结果也提示HIFU治疗后近期仅有16.7%的胰腺癌患者靶病灶体积缩小。HIFU治疗胰腺癌后引起的病理变化为凝固性坏死,并且瘤体内及周边的血管在治疗时被破坏,坏死组织的吸收是一个缓慢的过程。有数据显示HIFU治疗后靶病灶缩小在3个月后较为明显,消失的时间则更长[15],提示实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)并不适用于胰腺癌HIFU治疗后近期疗效评价。对比HIFU治疗前后靶病灶区功能影像学检查结果,超声造影检查提示靶病灶区血供减少;CT增强示CT值降低;MRI增强检查显示T2WI信号降低。上述检查均提示病灶血供减少、坏死。对胰腺癌敏感性较高的肿瘤标志物糖类抗原CA19-9在本研究中下降率为57.7%。在HIFU治疗后近期胰腺病灶体积并无明显改变,但是靶病灶区血液供应和组织活性情况发生改变,所以在胰腺癌HIFU治疗后近期疗效评价中,功能影像学检查占据重要地位,肿瘤标志物CA19-9可作为评价疗效的辅助方法。

HIFU可以抑制肿瘤生长,减轻肿瘤负荷,延长胰腺癌患者的生存期。本研究中30例患者6个月和12个月生存率分别为66.7%和20%,平均中位生存期10.4个月(95%CI:7.93~12.8),Ⅲ期和Ⅳ期患者中位生存期分别为9.5个月(95%CI:5.33~13.73)和6.1个月(95%CI:0.00~16.65)。国内几项分析HIFU治疗胰腺癌生存情况的研究,可以看出HIFU不仅可以作为非手术胰腺癌患者单一治疗方法,还可以与化疗或放疗或中药联合,且HIFU联合治疗方案较单独治疗方案获得更长的生存期,甚至可作为新辅助治疗措施,且研究中均未见严重不良反应。陈坚等[16]在其一项研究中同时比较放疗、HIFU治疗、化疗对晚期胰腺癌患者生存情况的影响,结果提示单独HIFU治疗组的生存期与单独化疗组相似,HIFU联合化疗或放疗组的生存期较化疗组或放疗组长。Luo等[17]分析了1998—2013年国内HIFU治疗肿瘤的研究,结果提示分别接受HIFU和化疗的晚期胰腺癌患者生存期无差异,但HIFU并没有增强化疗或放疗疗效。Zhou等[18]分析国内外2001—2013年HIFU治疗胰腺癌生存情况,HIFU、HIFU联合化疗、HIFU联合放疗生存期分别为10.03、10.16、15.55个月。对于非手术胰腺癌不同治疗方案之间生存期获益情况的比较还需要更多大样本、多中心的研究。

HIFU因为其非侵袭性、安全性、高精度等特性成为胰腺癌治疗方案之一。功能性影像学检查是HIFU治疗后近期疗效评价的重要标准。虽然HIFU不能热切除肿瘤,但可以抑制肿瘤生长,减轻肿瘤负荷,延长胰腺癌患者的生存期,且不良反应少,为非手术胰腺癌患者的治疗提供新的选择。

【参考文献】

[1] MALVEZZI M, BERTUCCIO P, LEVI F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2014[J]. Ann Oncol, 2014,25(8): 1650-1656.

[2] 王理伟,陈栋晖,李琦,等.胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014年版)[J].临床肿瘤学杂志,2014,19(4):358-370.

[3] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

[4] 李华,房林.胰腺癌52例临床分析[J].同济大学学报(医学版),2010,31(3):121-124.

[5] DUCREUX M, CUHNA A S, CARAMELLA C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2015,26(Suppl 5): v56-68.

[6] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013,63(1): 11-30.

[7] JANG H J, LEE J Y, LEE D H, et al. Current and future clinical applications of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic cancer[J]. Gut Liver, 2010,4(Suppl 1): S57-61.

[8] TEMPANY C M, MCDANNOLD N J, HYNYNEN K, et al. Focused ultrasound surgery in oncology: o-

verview and principles[J]. Radiology, 2011,259(1): 39－56.

[9] KEANE M G, BRAMIS K, PEREIRA S P, et al. Systematic review of novel ablative methods in locally advanced pancreatic cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014,20(9): 2267－2278.

[10] HSIAO Y H, KUO S J, TSAI H D, et al. Clinical application of high-intensity focused ultrasound in cancer therapy[J]. J Cancer, 2016,7(3): 225－231.

[11] WU F, ZHOU L, CHEN W R. Host antitumour immune responses to HIFU ablation[J]. Int J Hyperthermia, 2007,23(2): 165－171.

[12] O'NEILL B E, VO H, ANGSTADT M, et al. Pulsed high intensity focused ultrasound mediated nanoparticle delivery: mechanisms and efficacy in murine muscle [J]. Ultrasound Med Biol, 2009,35(3): 416－424.

[13] JUNG J T, LEE D H, HWANG J H. Enhanced chemotherapeutic drug delivery to tumor tissue by high intensity focused ultrasound[J]. Korean J Gastroenterol, 2009,53(4): 216－220.

[14] 王琨,刘鲁明,陈震,等.高强度聚焦超声治疗中晚期胰腺癌的临床研究[J].中国超声医学杂志,2010,26(4): 373－376.

[15] SUNG H Y, JUNG S E, CHO S H, et al. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer[J]. Pancreas, 2011,40(7): 1080－1086.

[16] 陈坚,徐周敏,裴峰,等.非手术治疗晚期胰腺癌 206 例临床分析[J].中国肿瘤临床,2011,38(23): 1453－1457.

[17] LUO J, REN X Y, YU T H. Efficacy of extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound: An evaluation based on controlled trials in China[J]. Int J Radiat Biol, 2015,91(6): 480－485.

[18] ZHOU Y F. High-intensity focused ultrasound treatment for advanced pancreatic cancer[J]. Gastroenterol Res Pract, 2014,2014: 205－325.

(上接第 60 页)

[13] KOESTENBERGER M, NAGEL B, AVIAN A, et al. Systolic right ventricular function in children and young adults with pulmonary artery hypertension secondary to congenital heart disease and tetralogy of Fallot: tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and magnetic resonance imaging data[J]. Congenit Heart Dis, 2012,7(3): 250－258.

[14] DAVLOUROS P A, KARATZA A A, GATZOULIS M A, et al. Timing and type of surgery for severe pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot [J]. Int J Cardiol, 2004,97(Suppl 1): 91－101.

[15] BUNDGAARD-NIELSEN M, WILSON T E, SEIFERT T, et al. Effect of volume loading on the Frank-Starling relation during reductions in central blood volume in heat-stressed humans[J]. J Physiol, 2010,588(17): 3333－3339.

[16] 颜彦,张茜,欧细平.收缩性、舒张性心力衰竭血浆 BNP 与 vWF 水平的对比研究[J].中国现代医学杂志,2010,20(2): 285－287.

[17] YADAV H, UNSWORTH B, FONTANA M, et al. Selective right ventricular impairment following coronary artery bypass graft surgery[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2010,37(2): 393－398.