

· 论 著 ·

## 高强度聚焦超声联合放疗治疗 35 例胰腺癌的临床分析

庄兴俊, 欧娟娟<sup>△</sup>, 高云姝, 高百春, 顾 军

(解放军第四〇一医院综合科, 青岛 266071)

**摘要:**目的 探讨高强聚焦超声(HIFU)热疗联合局部放疗对不能手术切除的胰腺癌患者的疗效、安全性及对肿瘤标志物的影响。方法 35 例胰腺癌患者采用常规分割照射(每次 1.8~2.0Gy, 每周 5 次), 放射治疗剂量为 70~72Gy, 平均每例患者接受 3 次 HIFU 治疗, 对其进行疗效评价, 观察患者的临床受益反应(CBR), 并用化学免疫分析法检测消化道癌相关抗原(CA19-9)和癌胚抗原(CEA)浓度。结果 35 例胰腺癌患者中共 20 例临床受益, CBR 率达 57.14%。治疗前后 CA19-9、CEA 浓度比较, 差异有统计学意义。在治疗过程中无明显不良反应。结论 HIFU 热疗联合局部放疗能控制肿瘤进展, 改善生活质量, 对肿瘤标志物 CA19-9、CEA 有明显下调作用, 无明显不良反应。

**关键词:** 高强度聚焦超声; 局部放疗; 胰腺癌

中图分类号: R735.9; R730.55

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)03-0283-02

## High intensity focused ultrasound combined with radiation in patients with pancreatic carcinoma

ZHUANG Xing-jun, OU Juan-juan<sup>△</sup>, GAO Yun-shu, et al.

(Department of Combination, the 401 Military Hospital, Qingdao 266071, China)

**Abstract:** Objective To investigate the therapeutic effect, safety and the effect of two tumormarkers of high intensity focused ultrasound (HIFU) in treating pancreatic carcinoma. **Methods** The 35 patients suffering from pancreatic carcinoma were treated with 6 times FEP by the conventional fractionation (1.8~2.0Gy/t, 5times/week) at dose of 70~72Gy and received HIFU treatment 3 times in average, and were observed therapeutic effects including clinical benefit response, tumorous objective evaluation, the concentration of several tumor markers. That is to utilize chemoimmunity analytical method to detect carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), carcino-embryonic antigen (CEA). **Results** There were 20 clinical benefit response among 35 pancreatic carcinoma patients received HIFU. The clinical benefit response rate was 57.14%. The concentration variability of CA19-9, CEA was significant before and after the treatment. The treatment cases were well in the observation group. The complicated symptoms did not perform after the treatment. **Conclusion** HIFU combined with radiation in treating pancreatic carcinoma can control the progress of tumor, improve the quality of life, and prolong overall survival. It also can reduce the levels of CA19-9 and CEA. Furthermore, no significant adverse reaction occurs in the treatment.

**Key words:** High intensity focused ultrasound; Radiation; Pancreatic carcinoma

胰腺癌(pancreatic carcinoma)是常见消化道恶性肿瘤之一, 其恶性程度高, 进展快, 具有发现晚、病程短、转移早、预后差等特点, 其发病率占恶性肿瘤的 1%~2%, 占恶性肿瘤死因的第 4 位<sup>[1]</sup>。姑息手术治疗的平均生存期仅 5.7 个月<sup>[2]</sup>, 且对放、化疗均不敏感, 现已成为国内外医学界面临的一个重大诊疗难题。高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)作为一种新型的高温超声热疗技术, 因其具有超声的高指向性、穿透性, 又可非选择性杀伤肿瘤的特性, 逐渐应用于肿瘤的治疗。本研究统计 2007 年 6 月至 2008 年 12 月采用 HIFU 联合放射治疗的 35 例胰腺癌患者的临床资料, 评价其在治疗中的作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 35 例胰腺癌患者中男 18 例, 女 17 例; 年龄 36~83 岁, 平均 55.5 岁。根据国际抗癌联盟(UICC, 1997 年)临床分期, III 期 22 例, IV 期 13 例。消化道癌相关抗原(CA19-9)及癌胚抗原(CEA)均升高。肿瘤发生部位: 胰头部 23 例

(65.71%) 胰体部 10 例(28.57%), 胰尾部 2 例(0.05%)。全部病例均经影像学检查、手术探查或病理检查证实。

**1.2 应用设备及治疗方法** 全组病例均按 CT/MRI 扫描, 行三维适形放射治疗, 照射野超出肿瘤边缘 2~3cm, 放射治疗胰头癌时包括胰、十二指肠淋巴结、肝门部淋巴结、腹腔动脉周围淋巴结和胰上淋巴结等。放射治疗胰体癌、胰尾癌时包括胰上淋巴结、胰下淋巴结、腹主动脉旁淋巴结和脾门淋巴结等。放射剂量为 66~72Gy, 且保证 75% 肝脏体积受照射剂量小于 25Gy, 50% 肾脏体积受照射剂量小于 12Gy。常规分割照射(每次 1.8~2.0Gy)。放射治疗后 2 周内行 HIFU 治疗 3 次, HIFU 设备为上海爱申医疗设备有限公司 HIFU2000, 最大输入电功率为 8w, 治疗深度为 20~150mm, 治疗介质为脱气自来水。实测焦域为 3mm×3mm×8mm, 效应焦域为 6mm×6mm×10mm, 应用点累积形成治疗阵。治疗参数: (1) 输出功率 1~2kw, 平均 115kw; (2) 单元发射时间为 0.1~0.2s; (3) 间歇时间 0.2~0.4s, 每次治疗发射脉冲点数 10 次, 步距、行距及

<sup>△</sup> 第三军医大学在读博士生。△ 通讯作者, E-mail: ojj521000@sina.com。

层距分别为 5、5、8mm。实际治疗过程中治疗点的划分和焦点的位移在自控状态下由计算机控制执行。HIFU 治疗前 2~3d 禁食易产气食物,治疗前禁食,治疗时取仰卧位,中上腹暴露,充分涂抹超声耦合剂,治疗探头与皮肤紧密接触(水温 30~32℃)。根据已标记的体表标志,在机载探头监控下截取最佳声像图,确定包括瘤体及其周围组织 20mm 以上的治疗范围。根据肿瘤大小分次治疗,每例患者平均进行 3 次 HIFU 治疗,最多 5 次。每次治疗时间为 45~60min,每次治疗间隔时间为 2~3d。

### 1.3 疗效评价

**1.3.1 临床受益反应(CBR)** 按照参考文献[3]评定标准,镇痛药物剂量减少大于或等于 50%;疼痛强度减轻大于或等于 50%;体力状况改善 KPS(karnofsky performance status)评分大于或等于 20 分;体重增加大于或等于 7%,非体液潴留。具有以上 1 项指标改善、持续 4 周以上、且无 1 项指标恶化者均可评为临床受益病例。

**1.3.2 肿瘤客观疗效** 参照世界卫生组织(WHO)标准[4],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),CR 为所有可见病变完全消失维持 4 周以上;PR 为肿块缩小 50%以上,维持 4 周;SD 为肿块缩小不到 50%或增大未超过 25%;PD 为一个或多个病变增大 25%以上或出现新病变。有效率为达到 CR 和 PR 的人数所占治疗人数的百分数。

**1.3.3 CA199、CEA 浓度检测** 治疗前后分别抽取患者空腹静脉血 5mL,分离血清-70℃保存,测定用化学发光免疫分析法,试剂盒由美国罗氏公司提供,操作严格按照说明书进行。

**1.3.4 不良反应** 参照 WHO 标准评定。

**1.4 统计学方法** 用 SPSS13.0 统计软件包进行统计分析,所有数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 One-Way ANOVA 进行方差分析及  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CBR 及肿瘤客观疗效** HIFU 治疗后共 20 例患者临床受益, CBR 率达 57.14%。HIFU 止痛效果确切,全组有上腹痛、腰背部疼痛者 14 例,放疗前均需服用不同程度的止痛药物,治疗后 4 例疼痛完全消失,停用止痛药;8 例疼痛减轻,止痛药物减量或停用,止痛有效率为 85.7%。治疗后 CR 4 例、PR 18 例、SD 8 例、PD 5 例,有效率为 62.9%。17 例患者饮食改善或者体重增加。

**2.2 CA19-9、CEA 浓度检测** 与治疗前比较,CA19-9、CEA 浓度均明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 治疗前后 CA19-9、CEA 浓度比较(u/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

时间	CA19-9	CEA
治疗前	120.21 ± 34.58	53.76 ± 17.35
治疗后	39.73 ± 14.37*	33.85 ± 14.79**

与治疗前比较, \* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$ 。

**2.3 不良反应** 部分患者放疗后出现血细胞下降及纳差、恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应,经加强支持及对症处理后缓解,未发生肠、肾、脊髓损伤等并发症。35 例患者共进行 110 次 HIFU 治疗均未采用麻醉。治疗过程中患者未发生皮肤烧伤、

脏器穿孔、大出血、腹膜炎及胆汁或胰液渗漏等并发症。无骨髓抑制及血液学毒性,未出现严重阻塞性黄疸。10 例在治疗时有轻度的温度感。

## 3 讨论

胰腺癌为消化道常见恶性肿瘤,其恶性程度高,由于其起病隐匿,进展迅速,症状不典型,约 80% 患者确诊时已是晚期,故预后极差。患者 1 年生存率低于 25%,手术切除者 5 年生存率低于 5%,局部进展期和伴转移的胰腺癌患者中位生存时间分别为 6~10 个月和 3~6 个月[5]。晚期胰腺癌的治疗目前主要以手术治疗为主,以放、化疗及基因免疫治疗等为辅的综合治疗,但并未在延长患者生存时间方面有所突破,因此,探讨对中晚期胰腺癌有效的综合治疗方法是提高胰腺癌总体生存率及生活质量的关键所在。放射治疗对无法进行手术根治的局部晚期胰腺癌患者缓解症状较为有效,已成为国内外多数学者的共识[6],但单纯放疗中位生存期仅 8 个月。HIFU 治疗机利用超声波具有组织穿透性和可聚焦性等物理性能,将体外低能量超声波聚焦在体内肿瘤病灶处产生热效应使靶区内组织在 0.5~1.0s 内骤升至 70~100℃ 高温,从而使肿瘤组织出现凝固性坏死;此外,焦点区高能超声波产生瞬间空化效应,使靶区内细胞的膜性结构产生瞬态压缩和膨胀,直至崩溃,细胞的膜性结构失去连续性,导致细胞器破裂等不可逆损伤,从而达到治疗肿瘤的目的[7]。

晚期胰腺癌患者主要症状为剧烈腹痛,目前多采用口服阿片类镇痛药物治疗或术中注射神经破坏性药物。口服阿片类镇痛药物不良反应多,长期服用,其药效逐渐降低且易产生病态嗜好及成瘾。放疗联合 HIFU 治疗胰腺癌的过程中,在抑制癌细胞大量增殖的同时病变组织细胞受热,促使凝固性坏死的发生,阻止疼痛性递质的合成与释放;同时病灶周围组织血管扩张,微循环加快,从而加快局部疼痛性递质的清除;并且, HIFU 治疗克服了胰腺癌组织中存在大量对放射线抵抗的肿瘤细胞这一治疗瓶颈,使肿瘤组织得到最大程度的杀伤效应。

CBR 是近年来广泛用于评价晚期胰腺癌的疗效标准,评价内容包括治疗前后疼痛强度、止痛剂用量、体力状况及体重变化等 4 个指标。此指标反映了胰腺癌治疗的策略由单纯追求客观缓解率转向缓解症状、改善生活质量为主要目标的趋势。本文结果表明 HIFU 能有效缓解疼痛症状, CBR 率高达 57.14%。本研究在 110 次治疗过程中不伴疼痛,无需麻醉;未发现皮肤烧伤、脏器穿孔、大出血及腹膜炎等并发症,未见骨髓抑制及血液学毒性等不良反应。

肿瘤标志物也是目前评价胰腺癌疗效的一个有效指标[8]。CEA 为胚胎性致癌抗原,为检测胰腺癌常用标志物之一。CA19-9 是一种黏蛋白型的糖类蛋白肿瘤标志物,是迄今报道的对胰腺癌敏感性最高的标志物。将肿瘤标志物 CA19-9 和 CEA 联合进行检测对胰腺癌疗效评定、监测复发及预后的判定有一定优势[9]。本研究结果显示,治疗前后 CA19-9、CEA 血清浓度明显下降,且差异有统计学意义,说明放疗联合 HIFU 治疗对胰腺癌患者肿瘤活性有明显抑制作用。

综上所述,放疗联合 HIFU 治疗晚期胰腺癌能取得较好的疗效,延缓肿瘤进展,提高生活质量,对肿瘤标记物也有下调作用,治疗安全性高,为晚期胰腺癌治疗提供(下转第 287 页)

**3.2 系、部专业层面** 主要包括:(1)专业建设规划目标明确(包括专业定位、教育理念、发展规划、培养目标和质量标准等内容);(2)专业培养方案细化创新(包括培养具体目标、教育培养途径、教学培养计划、教学资源建设、各类课程设置、实践教学、教学模式方法、学业成绩评定等内容);(3)教学过程管理措施到位(包括专业管理人员、学科实体建设、课程师资结构、教学计划实施、教学条件优化、教学管理制度、教学管理措施、教学改革成效等内容)。

为加强学生心理健康素质、人际沟通技巧、人文关怀精神、预防医学观念、批判性思维能力的培养,不同院校在秉承办学传统的同时,应充分发挥自身特色优势,结合学校实际进一步开展校本研究,整合现有医学及相关专业,并通过增加通识教育课程,整合医学与人文、基础与临床课程,深化临床实践管理模式改革<sup>[5-6]</sup>。只有全面落实《标准》的要求,才能为今后实施专业认证打下良好的基础。

#### 参考文献:

[1] 廖于. 借鉴医学教育国际标准 培养创新型医学人才[J].

重庆医学,2008,37(14):1622.

- [2] 程伯基. 对执行医学教育标准的思考[J]. 医学教育探索, 2004,4:1.
- [3] 石鹏建. 适应医学教育标准国际化,积极推进我国医学教育改革[J]. 中国循证医学杂志,2005,7:505.
- [4] 线福华,庞文云,贾建国,等. 以《中国本科医学教育标准》为基础推动医学教育教学改革新进程[J]. 中华医学教育杂志,2006,6:4.
- [5] 汪敏,刘利舸,谢大蓉. 认真学习本科医学教育标准,做好人才培养方案修订[J]. 中国高等医学教育,2009,4:26.
- [6] 陈虹. 循证医学教育在临床教学医院教学策略研究[J]. 重庆医学,2006,35(11):1050.

(收稿日期:2009-06-25 修回日期:2009-07-28)

(上接第 284 页)

了有效途径。

#### 参考文献:

- [1] 王海燕. 胰腺癌治疗进展[J]. 国外医学肿瘤学分册, 1999,26(5):300.
- [2] 谷铎之. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1993:595.
- [3] McKenna S, Eatock M. The medical management of pancreatic cancer: a review[J]. Oncologist, 2003,8(2):149.
- [4] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment[J]. Cancer, 1981,47(1):207.
- [5] Haller DG. New perspectives in the management of pancreatic cancer [J]. Semin Oncol, 2003,30(Suppl 11):3.
- [6] 王国民,赵森. 胰腺癌的放射治疗进展[J]. 肿瘤, 1998,18

(1):52.

- [7] Wang X, Sun J. High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma[J]. Chin Med J (Engl), 2002,115(9):1332.
- [8] Halm U, Schumann T, Schiefke I, et al. Decrease of CA19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer [J]. Br J Cancer, 2000,82(5):1013.
- [9] Ni XG, Bai XF, Mao YL, et al. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2005,31(2):164.

(收稿日期:2009-09-13)

### 《重庆医学》专题组稿新规定

为了更好地提高专题文章质量,经重庆市卫生信息中心(中心)领导与编辑部主任、副主任共同讨论,对 2010 年的专题组稿作出如下规定:

1. 每个专题组稿文章数不超过 15 篇。
2. 在同一专题中,同一单位、同一科室不超过 8 篇,相同第一作者不超过 2 篇,同一通讯作者不超过 3 篇。
3. 专题文章的栏目由编辑部主任确定。
4. 专题主编及述评作者原则上为正高职称,特殊情况由中心徐永柱主任确定。专题主编人选由编辑部主任报中心分管领导审批。
5. 专题文章按栏目收费,收费标准执行中心统一规定。

《重庆医学》编辑部