

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.16.009

无法手术的中晚期胰腺癌 HIFU 治疗后的生存分析*

张喆¹, 金成兵², 周崑², 冉立峰¹, 杨炜¹

(1. 重庆医科大学生物医学工程学院, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心, 重庆 400010)

[摘要] **目的** 观察高强度聚焦超声(HIFU)治疗不能手术的中晚期胰腺癌的2年生存情况。**方法** 对38例不能手术的中晚期胰腺癌患者进行HIFU治疗,记录术后肿瘤标志物、疼痛评分、生活质量评分的变化和生存情况。**结果** HIFU治疗前有疼痛症状的35例患者,治疗后有28例患者疼痛症状有缓解(80.0%)。38例患者糖类抗原19-9(CA19-9)和癌胚抗原(CEA)较HIFU治疗前明显降低。影像学检查显示HIFU治疗区呈凝固性坏死表现,随访中肿瘤体积明显缩小。患者的中位生存期延长为(12.9±6.6)个月。**结论** HIFU治疗能有效改善不能手术的胰腺癌患者生活质量,延长生存期。

[关键词] 高强度聚焦超声;中晚期胰腺癌;生存分析**[中图分类号]** R735.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)16-2190-03**Survival analysis of unresectable advanced pancreatic cancer after high intensity focused ultrasound therapy***Zhang Zhe¹, Jin Chengbing², Zhou Kun², Ran Lifeng¹, Yang Wei¹

(1. School of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Tumor Center, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To observe the 2-year survival situation of high intensity focused ultrasound(HIFU) treatment in unresectable advanced pancreatic carcinoma. **Methods** Thirty-eight patients with unresectable pancreatic cancer received HIFU treatment. After treatment, the changes of laboratory tumor markers examination results, pain score, life quality score and survival situation were recorded. **Results** Among 35 patients with pain symptom before HIFU treatment, pain was relieved after HIFU treatment in 28 cases, the remission rate was 80.0%. The CA19-9 and CEA levels after HIFU therapy were obviously reduced compared with before treatment. The imaging examination showed the coagulation necrosis in HIFU-treated area. It was found the tumor volume was obviously shrunk during follow-up period. The median survival period was extended to (12.9±6.6) months. **Conclusion** The HIFU treatment can effectively improve the life quality in the patients with unresectable pancreatic cancer and extends their survival period.

[Key words] high intensity focused ultrasound; advanced pancreatic cancer; survival analysis

胰腺癌是我国常见的消化系统肿瘤,近30年来胰腺癌发病率在世界范围内呈明显上升趋势,约80%的患者就诊时已属中晚期,仅有10%~20%的患者能够手术^[1-4]。能够手术切除的患者1年生存率低于16%,5年生存率低于5%,中位生存时间3~4个月。不能手术切除的患者约90%于1年内死亡^[5-9]。所以,针对手术无法切除的中晚期胰腺癌的治疗成了目前研究的焦点。重庆医科大学附属第二医院自2013年1月至2015年12月采用聚焦超声肿瘤治疗系统对38例中晚期胰腺癌进行了高强度聚焦超声(HIFU)治疗,现报道如下。

1 资料与方法**1.1 一般资料**

1.1.1 临床病例 本组研究对象共38例患者,均经临床体征、影像学或病理学检查确诊,其中男28例,女10例。年龄56~77岁,平均(66.08±9.65)岁。胰头癌28例,胰体尾癌10例,其中35例患者有不同程度中腹部或腰背部疼痛。无转移8例,肝转移10例,肺转移5例,腹膜转移6例,胸膜转移5例,腹膜后淋巴结转移3例。肿瘤长径(3.5±0.9)cm,肿瘤体积(14.9±9.6)cm³。38例患者均为初治患者,未接受过放疗化疗,其中28例伴有黄疸的胰头癌在HIFU治疗前均行经皮经肝内引流术。

1.1.2 排除标准 正在参加其他的临床试验;适合外科手术;不适合麻醉或不能耐受麻醉;治疗靶区不能或不能充分被监控超声显示;声通道有显著的瘢痕。

1.1.3 纳入标准 18岁或以上;组织病理学或细胞学检查确诊为胰腺癌;胰腺癌病灶能被术前影像学显示;术中监控B超能显示预计治疗的胰腺癌靶区;预期生存期超过3个月;体力状况(ECOG)评分0~2分;常规血生化、肝肾功能正常,无麻醉禁忌症。

1.2 治疗设备 HIFU治疗设备是由重庆海扶医疗科技股份有限公司提供的JC型聚焦超声肿瘤治疗系统,具有肿瘤病灶的超声定位、三维立体靶向扫描治疗、实时超声监控及治疗剂量的反馈控制等功能。

1.3 治疗方案与治疗参数 所有患者均采用全身麻醉方式。术前治疗区皮肤脱脂脱气,全麻后根据术前影像资料确定治疗体位。体位固定后,在计算机控制下定位,确定治疗范围,按照点-面-体的顺序逐点完成治疗计划,所有患者均一次性完成治疗。主要治疗参数如下:治疗频率0.85 MHz;焦距135 mm,治疗功率400 W;平均治疗时间为(115.1±27.3)min,平均HIFU时间为(865.4±268.0)s,平均总能量为(319 555±105 147)J。

1.4 临床疗效观察 (1)有效性评估:功能状态评分(KPS 评分)及视觉模拟评分(VAS 评分)。记录术前、术后 1 周、术后 6 周、术后 3 个月疼痛评分变化,采用 EORTC QLQ-C30 疼痛评分标准;(2)不良反应:观察有无皮肤烧伤、胃肠道穿孔、胰腺炎及血管损伤等并发症;(3)肿瘤标志物:治疗前后外周采血测定糖类抗原 19-9(CA19-9)和癌胚抗原(CEA)的变化;(4)影像学有效性评价:术前,术后 2 d 内,术后 6 周,术后 3、6、9、12 和 24 个月进行 MRI 或 MRCP 评价;(5)生存时间:从 HIFU 治疗开始至病死或末次随访时间。每 3 个月随访 1 次生存状态。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。各指标治疗前后比较采用独立方差 *t* 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。生存分析使用 Kaplan-Meier 法。

2 结果

2.1 安全性及临床客观疗效 治疗过程中,所有患者均未出现皮肤灼伤、胃肠道穿孔、胰腺炎及血管损伤等并发症发生。有 3 例患者出现轻微的皮肤肿胀,对症处理后 3~5 d 恢复。治疗后 1 周疼痛就有舒缓,治疗后 3 个月疼痛减轻持续改善。

35 例伴有疼痛症状的患者,有 28 例疼痛减轻(80.0%),疼痛评分明显降低,见图 1。疼痛减轻不明显的 7 例均为轻至中度疼痛,口服止痛药物能缓解。全组患者 CA19-9 及 CEA 水平治疗后较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

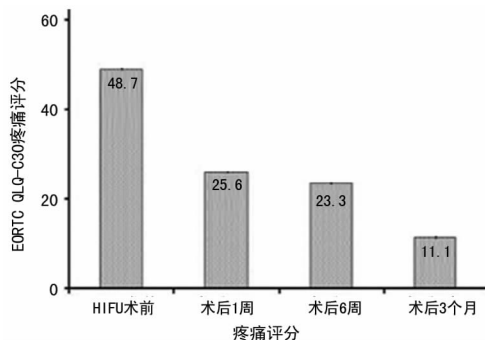


图 1 HIFU 治疗后疼痛减轻情况

表 1 HIFU 治疗前后 KPS 评分、VAS 评分及 CA19-9、CEA 变化($\bar{x} \pm s$)

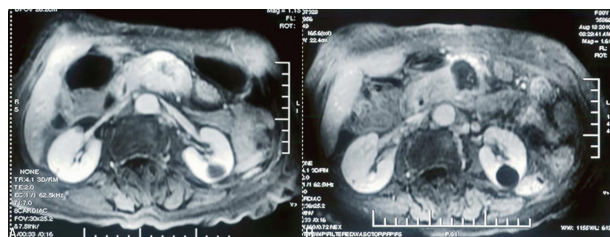
时间	KPS 评分(分)	VAS 评分(分)	CA19-9(U/mL)	CEA(U/mL)
HIFU 术前	51.63±10.47	4.37±2.45	188.36±72.53	57.35±15.61
HIFU 术后 1 个月	76.34±11.62*	1.54±0.43*	58.13±37.21*	31.08±13.58*

*: $P < 0.05$, 与 HIFU 术前相比。

2.2 影像学变化 通过比较治疗前及治疗后 2 d、6 周、3、6、9、12 和 24 个月的 MRI 及 MRCP 等影像学变化,显示术后所有病灶均无强化,呈凝固性坏死,T2W1 平扫高信号影减低,T2WI 增强扫描各期见肿瘤均无增强表现,见图 2。

2.3 随访 术后随访 24 个月,38 例患者的 3、6、12、18、24 个月生存率为 100.0%、92.1%、81.6%、71.1%、57.9%,中位生存时间(12.9±6.6)个月。其中 26 例局部侵犯血管的局部晚期患者 3、6、12、18、24 个月生存率为 100.0%、96.2%、96.2%、88.5%、76.9%,中位生存时间(14.8±8.2)个月。12 例远处转移的晚期患者 3、6、12、18、24 个月生存率为 100.0%、83.3%、41.7%、33.3%、16.7%,中位生存时间(8.2±3.6)个月。经过 HIFU 治疗的患者随访中生活质量评分明显增加,

见图 4。经过 HIFU 治疗的患者生存率明显优于未接受 HIFU 治疗的患者,见表 2。



A: HIFU 术前见极富血供病灶;B: 治疗后 2 年靶区凝固性坏死。

图 3 增强 MR T1W1 横断面

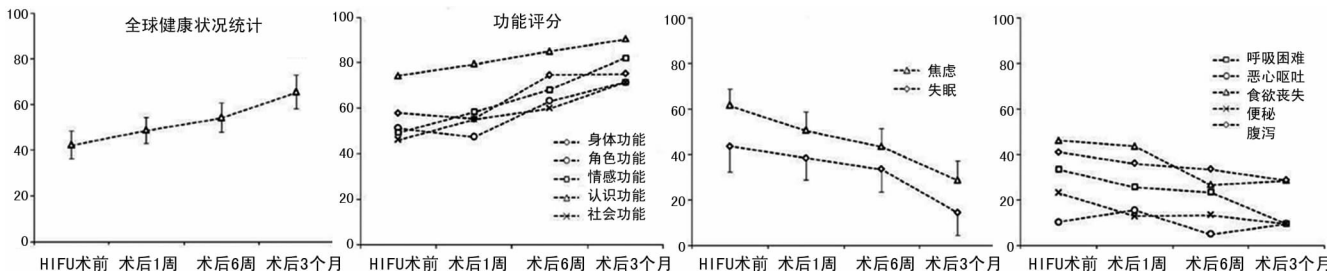


图 4 HIFU 治疗后生活质量评价随时间变化的情况

表 2 是否接受 HIFU 治疗的患者的生存率比较(%)

是否接受 HIFU 治疗	n	随访时间				
		3 个月	6 个月	12 个月	18 个月	24 个月
接受 HIFU	38	100.0	92.1	81.6	71.1	55.3
未接受 HIFU	22	68.2*	40.9*	13.6*	9.1*	0*

*: $P < 0.05$, 与接受 HIFU 相比。

3 讨论

胰腺癌是消化道常见恶性肿瘤,恶性度高、起病隐匿、进展迅速,外科手术是目前唯一治疗手段,可是多数患者就诊时已无手术机会,放射治疗和化学治疗对胰腺癌又均不敏感,患者预后很差^[10-12]。因而无创治疗的 HIFU 技术对于无法手术切除的中晚期胰腺癌具有姑息性治疗的临床优势。

HIFU 治疗技术是一种体外非侵入性的局部治疗手段,适应症包括多种实体肿瘤,包括良性和恶性肿瘤,目前在亚洲和

欧洲地区, HIFU 治疗技术从初步应用至今已获得了较好的经验和良好的效果^[13-15]。HIFU 治疗的基本原理是将超声波在焦点处聚焦并产生生物学效应, 整个靶区病灶瞬间凝固性坏死, 周围组织的生理结构不被破坏, 从而避免了手术切除带来的破坏和风险。中晚期胰腺癌相关性疼痛是影响患者生活质量的重要因素之一, 临床表现往往是上腹部胀痛, 可放射至后腰部, 当肿瘤侵及腹腔神经丛, 疼痛症状常常加重, 故缓解疼痛是中晚期胰腺癌姑息性治疗控制病情改善生活质量延长生存期的重要目标。HIFU 治疗在靶区产生 70~100℃ 的高温不仅使肿瘤发生凝固性坏死, 阻断肿瘤浸润神经引起的疼痛, 而且能够破坏腹腔神经丛, 阻断痛觉神经冲动的传入, 使疼痛感消失, 从而起到彻底止痛的作用。本组研究显示, HIFU 治疗晚期胰腺癌不受肿瘤位置、肿瘤大小的限制, 且完全无创, 是安全有效的治疗方法。

本研究结果表明, HIFU 治疗胰腺癌是安全有效的; HIFU 治疗胰腺癌有突出的临床受益: 能够显著改善疼痛; 能够显著提高生活质量; 消融后能够使胰腺癌病灶显著缩小; 住院时间短, 仅 1~3 d; HIFU 治疗后病灶缩小, 可能降期接受根治性手术; 不影响同期化疗。

HIFU 治疗能有效改善不能手术胰腺癌的患者生活质量、有效缓解疼痛、延长生存期。

参考文献

- [1] Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. A randomized phase III trial comparing gemtamine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(6): 908-915.
- [2] 吴春晓, 鲍萍萍, 黄哲雷, 等. 上海市消化系统常见恶性肿瘤发病现况和时间趋势分析[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(9): 513-520.
- [3] 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 等. 中国 2009 年恶性肿瘤发病与死亡[J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(1): 1-5.
- [4] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡[J]. *中国肿瘤*, 2014, 23(1): 1-10.
- [5] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: esti-

mates for 40 countries in 2012[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6): 1374-1403.

- [6] 卫生部. 胰腺癌诊疗规范(2011 年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(11): 1026-1032.
- [7] Ghosn M, Kourie HR, EL Karak F, et al. Optimum chemotherapy in the management of metastatic pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(9): 2352-2357.
- [8] Keane MG, Bramis K, Pereira SP, et al. Systematic review of novel ablative methods in locally advanced pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(9): 2267-2278.
- [9] Temprero MA, Arnoletti JP, Behrman SW, et al. Pancreatic adenocarcinoma, Version 2. 2012 featured updates to the NCCN guidelines[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(6): 703-713.
- [10] Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer[J]. *The Lancet*, 2011, 378(9791): 607-620.
- [11] Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2013[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(3): 792-800.
- [12] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer Statistics, 2014[J]. *CA J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- [13] Gao HF, Wang K, Meng ZQ, et al. High intensity focused ultrasound treatment for patients with local advanced pancreatic cancer [J]. *Hepatogastroenterol*, 2013, 60(128): 1906-1910.
- [14] Orsi F, Zhang L, Arnone P, et al. High intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations [J]. *Am J Roentgenol*, 2010, 195(3): 245-252.
- [15] Sotuni A, Moriyasu F, Sano T, et al. The current potential of high-intensity focused ultrasound for pancreatic carcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2011, 18(3): 295-303.

(收稿日期: 2017-02-08 修回日期: 2017-4-10)

(上接第 2189 页)

- factors of HBV intrauterine transmission among HBsAg-positive pregnant women[J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(5): 317-321.
- [18] 宋秀霞, 李铁钢, 原琛利, 等. HBsAg 阳性孕妇血清乙型肝炎病毒含量与 HBV 宫内感染关系的研究[J]. *疾病控制杂志*, 2006, 10(2): 142-145.
 - [19] Zhu YY, Mao YZ, Wu WL, et al. Does hepatitis B virus prenatal transmission result in postnatal immunoprophylaxis failure? [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2010, 17(12): 1836-1841.
 - [20] Shao ZJ, Xu DZ, Xu JQ, et al. Maternal hepatitis B virus (HBV) DNA positivity and sexual intercourse are associated with HBV intrauterine transmission in China: a pro-

spective case-control study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(2): 165-170.

- [21] 张惜阴. 实用妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社出版, 2001.
- [22] Lin HH, Lee TY, Chen DS, et al. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus[J]. *J Pediatr*, 1987, 111(6 Pt 1): 877-881.
- [23] Chen LZ, Zhou WQ, Zhao SS, et al. A nested case-control study of maternal-neonatal transmission of hepatitis B virus in a Chinese population[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(31): 3640-3644.

(收稿日期: 2017-02-06 修回日期: 2017-04-08)