

· 老年肿瘤的微波消融治疗 ·

聚焦超声消融治疗老年进展期胰腺癌的临床研究

杨武威*,刁立岩,李 静,祝宝让,谢桥生,盖绿华

(军事医学科学院附属医院肿瘤微创治疗科,北京 100071)

【摘要】 目的 初步评估聚焦超声消融(FUA)治疗 ≥ 60 岁进展期胰腺癌患者的疗效、安全性及生存影响因素。方法 回顾性地分析军事医学科学院附属医院2010年9月至2015年9月期间应用IC型高强度聚焦超声系统治疗的 ≥ 60 岁进展期胰腺癌患者的临床资料,评价局部消融疗效、癌痛缓解情况及并发症,统计总体生存率(OSR)及中位生存时间(MST),初步分析影响MST的主要因素。结果 44例患者行47次FUA治疗,完全缓解(CR)6.8%(3/44),部分缓解(PR)77.2%(34/44),稳定(SD)13.6%(6/44),进展(PD)2.3%(1/44)。疼痛缓解率为97.4%(38/39),术后疼痛评分显著下降($P < 0.001$)。Ⅲ期、Ⅳ期患者MST分别为16.5个月(6.1~51.0个月)、9.8个月(3.0~24.4个月);第1年、2年OSR分别为62.9%、21.0%和39.1%、4.3%。并发症总体发生率为50.0%(22/44),95.5%(21/22)为轻度,未出现严重并发症。Cox比例风险回归模型结果显示影响MST的主要因素为临床分期、消融疗效及是否联合治疗,其中联合化疗和放疗的Ⅲ期患者的MST达到24.2个月。结论 FUA可以治疗中老年进展期胰腺癌,局部有效率较高,能明显缓解疼痛并延长生存时间,并发症可控,值得深入研究。

【关键词】 胰腺癌;进展期;聚焦超声消融;癌痛;预后影响因素

【中图分类号】 R735.9; R454.3

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.07.115

Focused ultrasound ablation in elderly patients with advanced pancreatic cancer: a clinical research

YANG Wu-Wei*, DIAO Li-Yan, LI Jing, ZHU Bao-Rang, XIE Qiao-Sheng, GAI Lyu-Hua

(Department of Minimally Invasive Treatment for Tumors, Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy, safety and survival influencing factors of focused ultrasound ablation (FUA) in elderly patients with advanced pancreatic cancer (aged more than 60 years). **Methods** Clinical data of the patients over 60 years old with advanced pancreatic cancer admitted in Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences from September 2010 to September 2015 were retrospectively collected and analyzed. They were all treated with a JC high intensity focused ultrasound (HIFU) system. The local ablation efficacy, pain relief and occurrence of complications were evaluated. The overall survival rate (OSR) and median survival time (MST) were statistically analyzed. The main factors affecting MST were analyzed. **Results** The obtained 44 patients received totally 47 treatments of FUA. The patients who achieved complete response (CR) accounted for 6.8% (3/44), partial response (PR) for 77.2% (34/44), stable condition (SD) for 13.6% (6/44), and progress condition (PD) for 2.3% (1/44). The pain relief rate was 97.4% (38/39), with the pain scores decreased significantly postoperatively ($P < 0.001$). For the patients with stage III and IV pancreatic cancer, the MST were 16.5 (6.1–51) and 9.8 (3–24.4) months, and the 1-and 2-year cumulative survival rates were 62.9% and 21.0%, and 39.1% and 4.3%, respectively. The overall incidence of complications was 50.0% (22/44), among which 95.5% (21/22) were mild complications, and no severe complication was seen. Cox multivariate analysis indicated that the main factors affecting prognosis were clinical stage, ablation efficacy and combination treatment. The MST reached to 24.2 months in the patients with stage III who combined chemotherapy and radiotherapy. **Conclusion** FUA is a good option for advanced pancreatic cancer in the elderly patients, with better efficacy of local ablation, obvious pain relief, and prolonged survival time. The complications can be controlled. It is worth of further study.

【Key words】 pancreatic cancer; advanced stage; focused ultrasound ablation; cancer pain; prognostic factors

This work was supported by Beijing Municipal Science and Technology Commission "the Capital Clinical Characteristics of the Application Research and Results Promotion Project" (Z151100004015192).

Corresponding author: YANG Wu-Wei, E-mail: yww307@163.com

收稿日期: 2016-03-02; 修回日期: 2016-04-02

基金项目: 北京市科学技术委员会“首都临床特色应用研究与成果推广”项目(Z151100004015192)

通信作者: 杨武威, E-mail: yww307@163.com

胰腺癌被称为“21世纪癌中之王”,病死率>98%,总体5年生存率<5%^[1,2]。手术被认为是唯一的治愈方法,但胰腺癌发病隐匿,初诊时约80%的患者已进入进展期^[3],包括局部晚期(不可切除)及远处转移,失去了手术机会。另外,胰腺癌的发病率随着年龄增长快速增高,日本人的发病高峰年龄已达到73岁,我国胰腺癌发病率快速升高的年龄为62~77岁^[4]。目前,多种微创消融技术治疗胰腺癌,尤其是老年患者^[5],得到了越来越多的关注^[6,7]。聚焦超声消融(focused ultrasound ablation, FUA),又称高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU),是唯一的非侵入性消融治疗方法,也是我国自主研发并具有领先优势的特色技术。本文回顾性地分析了军事医学科学院附属医院肿瘤微创治疗科近年应用FUA技术治疗≥60岁进展期胰腺癌患者的临床应用情况,现总结如下。

1 对象与方法

1.1 对象

收集该院肿瘤微创治疗科2010年9月至2015年9月年龄≥60岁的患者44例,男性24例,女性20例,年龄60~83岁(中位年龄67岁)。临床或病理学确诊为胰腺癌,其中病理诊断32例,临床诊断12例,分期检查确定为进展期可接受FUA治疗原发病灶。其中,美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分范围0~2分(中位分数1分)。临床Ⅲ期16例,Ⅳ期28例。包括胰头癌31例,胰体癌8例,胰体尾癌5例。肿瘤直径2.2~9.7 cm(中位直径4.7 cm)。伴有癌痛39例,数字等级评分量表(numeric rating scale, NRS)分级:轻度疼痛1例,中度疼痛24例,重度疼痛14例。术后化疗15例,术后放疗加化疗12例,未联合治疗17例。

1.2 方法

1.2.1 FUA消融方案 应用重庆海扶公司生产的JC型HIFU肿瘤治疗系统,进行单次性局部消融治疗。治疗前3 d进流食,手术前晚上清洁肠道,手术清晨空腹,禁食水。治疗区皮肤备皮,脱气、脱脂。固定治疗体位后,通过机载超声确定肿瘤部位,拟定治疗计划,对肿瘤靶区实施点-线-面-体的适形性治疗。适时监控,根据术中影像学变化及时调整治疗计划。

1.2.2 术后联合治疗方案 根据肿瘤综合治疗原则,结合患者治疗意愿,提供并实施后续治疗,主要

包括静脉化疗及放疗。静脉化疗方案为美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南推荐的以吉西他滨、卡培他滨、奥沙利铂为基础药物的联合或单药治疗。放疗为局部三维立体定向的适形性放疗。术后根据病情需要重复进行FUA治疗者,以首次FUA治疗情况进行评估。

1.3 评价指标

1.3.1 局部消融疗效 FUA术后4周左右进行增强MRI或CT检查,参照肿瘤治疗效果评估(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)标准,评价胰腺病灶的局部消融效果,按照完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progress disease, PD)进行分级评价,以CR+PR计算局部消融有效率(response rate, RR)。

1.3.2 癌痛缓解效果 FUA治疗3 d以后,应用NRS对术前癌痛患者进行疼痛评分,与术前疼痛评分进行比较,参照WHO疼痛缓解评价标准进行癌痛疗效评价。

1.3.3 并发症 参照《介入放射学协会(society of intervention radiology, SIR)临床实践指南》推荐的并发症分级标准,评价各类并发症的发生率及严重程度。

1.3.4 生存指标 通过随访,统计患者第1、2年的总体生存率(overall survival rate, OSR),计算中位生存时间(median survival time, MST)。

1.3.5 影响因素 将生存指标可能相关的主要临床因素进行分层归纳,包括性别、临床分期、肿瘤最大直径、治疗时间、治疗功率、麻醉方式、手术方式、局部消融疗效、联合治疗方法等。

1.4 统计学处理

采用SPSS16.0统计学软件包进行数据分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。生存曲线绘制采用Kaplan-Meier法,比较采用log-rank检验(单因素分析);生存分析的多因素分析采用Cox比例风险回归模型,将单因素分析时有统计学意义的变量均纳入多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

44例患者共进行47次FUA治疗,治疗功率210~420(373 ± 52) W,治疗时间420~5877(1236 ± 930) s。均可进行疗效及并发症评价。

2.1 局部消融疗效

44例患者总体RR为84.1%(37/44),其中

CR 6.8% (3/44), PR 77.3% (34/44), SD 13.6% (6/44), PD 2.3% (1/44)。

2.2 镇痛缓解疗效

术前 39 例癌痛患者 NRS 平均疼痛评分为 (5.27 ± 2.36) 分。FUA 治疗后, 38 例患者疼痛有不同程度缓解, 总缓解率为 97.4% (38/39), 平均疼痛评分为 (1.80 ± 1.92) 分, 较术前显著下降 ($P < 0.001$)。其中 1 例重度疼痛及 6 例中度疼痛患者的疼痛完全消失, 15 例中度疼痛及 8 例重度疼痛患者的疼痛减轻为轻度, 4 例重度疼痛患者减轻为中度, 另有 3 例中度疼痛患者的疼痛评分降低, 但未降级。

2.3 生存指标

随访至 2015 年 12 月共 43 例, 失访 1 例, 随访成功率 97.7%。总体 MST 为 12.5 (3 ~ 51) 个月, 其中 III 期、IV 期 MST 分别为 16.5 (6.1 ~ 51) 个月、9.8 (3 ~ 24.4) 个月; 第 1、2 年 OSR 分别为 50.5%、13.5%, III 期、IV 期患者第 1、2 年 OSR 分别为 62.9%、21.0% 及 39.1%、4.3%。

2.4 并发症 SIR 分级及总体发生率

并发症总体发生率为 50.0% (22/44), 其中 95.5% (21/22) 为轻度, 未出现严重并发症 (表 1)。

2.5 预后影响因素分析

2.5.1 单因素分析 将各因素与 MST 进行单因素分析, 结果显示临床分期、治疗方法、消融疗效以及联合治疗为显著影响因素 (表 2)。进一步亚组分析显示 III 期患者联合治疗组 MST 可达 20.1 个月; 而联合化疗 + 放疗的患者, 其 MST 可以达到 24.2 个月。

2.5.2 多因素分析 将以上单因素分析时有统计学意义的影响因素变量均纳入多因素分析, Cox 比例风险回归模型结果显示临床分期 ($P = 0.028$)、联合治疗 ($P = 0.007$) 以及消融疗效 ($P = 0.002$) 为显著影响因素 (表 3)。

3 讨论

胰腺癌恶性程度高, 预后极差。研究表明, 未经治疗的进展期胰腺癌 MST 仅为 3 个月, 即使经过指南推荐的各类药物治疗, III 期患者 MST 也仅为 9.2 ~ 11.7 个月, IV 期 MST 为 3.0 ~ 5.5 个月^[8]。近年来, 以射频、微波为代表的消融技术, 具有创伤小、有效降低肿瘤负荷、快速缓解癌痛等症状、有望延长生存期等特点, 在多种实体肿瘤的临床应用中取得了快速的发展与突破。聚焦超声消融及纳米刀作为消融治疗的特色技术, 在胰腺癌治疗中得到了更多的关注^[9]。

3.1 FUA 治疗老年进展期胰腺癌的可行性

FUA 技术对于老年性、进展期的胰腺癌患者, 具有治疗通道的无创性、可重复性、易于联合治疗、术后恢复快等优势, 还可以通过无创的方法可以有效毁损受肿瘤侵犯的腹腔神经丛, 以快速缓解癌痛^[10,11]。通过对本研究的数据分析, 可以得到以下趋势:

3.1.1 FUA 可以实现局部的有效消融。总体消融效果 CR + PR 达到 84.1% (37/44), 体现了消融治疗技术的优势。由于 FUA 治疗过程中, 超声波能量容易受到治疗通道上的因素干扰并消减, 因而 FUA 的消融疗效存在一定的不确定性。随着 FUA 技术的不断发展及实践积累, 目前胰腺癌治疗已经能够实现稳定、良好的消融效果。此外, 老年人体型偏瘦的比例高, 有利于建立良好的治疗通道。

3.1.2 FUA 可以有效缓解癌痛。FUA 可以通过定向毁损附着在腹腔血管周围的腹腔神经丛, 有效缓解癌痛, 并且可以重复治疗。本组研究癌痛的缓解率达到 97.3%, 与相关文献研究的结果相似^[12]。此外, 胰腺癌具有神经转移的肿瘤转移途径, 通过腹腔神经丛的毁损能否延长肿瘤的疾病控制时间, 也是很有意义的研究内容。

3.1.3 FUA 治疗胰腺癌是相对安全的。由于

表 1 并发症 SIR 分级及总体发生率

Table 1 SIR grade and overall incidence of complications

[n = 44, n (%)]

Complication	SIR grade						Overall incidence
	A	B	C	D	E	F	
Fever	1(2.3)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.6)
Pain	3(6.8)	2(4.5)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(13.6)
Skin lesions	4(9.1)	9(20.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	13(29.5)
Elevated amylase concentration	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.3)

表2 临床预后的单因素相关分析

Table 2 Univariate regression analysis of clinical prognostic factors

(n = 44)

Item	n	MST(months)	P value
Gender			0.42
Male	24	14.0	
Female	20	8.9	
Anesthesia			0.29
General anesthesia	26	16.5	
Sedative and analgesic agent	18	9.8	
Maximum tumor diameter(cm)			0.83
<4.0	16	11.6	
≥4.0	28	12.5	
Therapy time(s)			0.25
<1000	18	14.0	
≥1000	26	10.5	
Operation			0.05
Focal ablation	27	9.8	
Focal ablation + chemical neurolysis	17	16.5	
Clinical stage			0.005
III	16	16.7	
IV	28	9.6	
Local ablation effect			<0.001
CR + PR	37	14.1	
SD + PD	7	5.9	
Power(s)			0.012
<400	19	8.9	
≥400	25	15.1	
Radiotherapy and chemotherapy combination			0.001
Yes	27	15.0	
No	17	8.4	

MST: median survival time; CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progress disease

表3 影响患者预后因素的 Cox 比例风险回归模型

Table 3 Cox hazard regression model of influencing the prognosis of patients

Item	RC	S	P value	RR	95% CI
Clinical stage	0.888	0.403	0.028	2.429	5.357 - 1102
Radiotherapy and chemotherapy combination	1.058	0.392	0.007	2.881	6.216 - 1.335
Ablation effect	1.717	0.545	0.002	5.565	16.211 - 1.911

FUA 技术不用开腹、不需要穿刺,一般不会出现出血、感染、穿孔、胰瘘等严重并发症^[13,14]。本组中曾出现1例血尿酸酶升高的情况,患者没有胰腺炎症状,经过对症治疗后在1周内恢复正常。尽管本研究中的并发症都比较轻微,但是 FUA 也存在发生严重并发症的风险。把握好适应证、控制超声能量聚焦的节奏、保持治疗通道的安全良好、严密监控治疗中反应,以及做好围手术期管理,是有效降低并发症的重要措施。

3.2 FUA 治疗老年胰腺癌的预后影响因素

本文初步探讨了 FUA 治疗胰腺癌的预后影响因素,进一步证实了消融治疗的作用。因此,追求

FUA 的消融疗效应该是治疗的一个重要目标。目前国内应用 HIFU 技术治疗肿瘤不够规范,有相当多的治疗仅仅是在发挥着热疗增敏的作用。能够达到消融性治疗效果才有可能在胰腺癌等肿瘤治疗中产生突破。Rombouts 等报道,应用射频消融联合介入治疗及放疗,治疗Ⅲ期胰腺癌的 MST 已达到34个月。因此,有效消融技术的合理应用,综合治疗策略的优化实施,能够为进展期胰腺癌患者带来切实的临床获益。

本研究初步显示,FUA 治疗≥60岁进展期胰腺癌,可以达到良好的局部消融效果,癌痛缓解率高,并发症可控,联合治疗能够有效延长生存时间,但仅

为单中心研究资料,且病例数量偏少,还需要大样本、多中心的系统研究进一步验证。

【参考文献】

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] Huggett MT, Pereira SP. Diagnosing and managing pancreatic cancer[J]. Practitioner, 2011, 255(1742): 21-25.
- [3] Chaulagain CP, Ng J, Goodman MD, et al. Adjuvant therapy of pancreatic cancer[J]. JOP, 2013, 14(2): 119-122.
- [4] Wang QS, Cheng WQ, Zheng RS, et al. Joinpoint linear regression analysis of cancer age-specific incidence rate and its significance for cancer control[J]. Chin Cancer, 2013, 22(3): 180-185. [王庆生, 陈万青, 郑荣寿, 等. 癌症年龄别发病率的Joinpoint线性回归分析及其在癌症防控中的意义[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(3): 180-185.]
- [5] Huang ZM, Pan CC, Wu PH, et al. Efficacy of minimally invasive therapies on unresectable pancreatic cancer[J]. Chin J Cancer, 2013, 32(6): 334-341.
- [6] Zhang Y, Jie YS, Zhao H, et al. HIFU for the treatment of elderly patients with pancreatic cancer[J]. Geriatr Health Care, 2013, 19(5): 308-311. [张宇, 吉永烁, 赵洪, 等. 高强度聚焦超声治疗老年胰腺癌的疗效观察[J]. 老年医学与保健, 2013, 19(5): 308-311.]
- [7] Wang HM, Zhou DH, Zhao W, et al. Beneficial response of elderly patients with advanced pancreatic cancer treated by high intensity focused ultrasound[J]. Chin J Clinicians, 2012, 6(23): 7784-7786. [王虎明, 周丁华, 赵玮, 等. 老年性中晚期胰腺癌高强度聚焦超声治疗后的受益反应[J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(23): 7784-7786.]
- [8] Wu F. High intensity focused ultrasound: a noninvasive therapy for locally advanced pancreatic cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(44): 16480-16488.
- [9] Wang N, Zou JZ. Research advance of high intensity focused ultrasound in the mechanism of pancreatic cancer pain and pain relief[J]. J Mod Med Health, 2015, 31(1): 54-56. [王宁, 邹建中. 高强度聚焦超声对胰腺癌疼痛止痛机制的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(1): 54-56.]
- [10] Wang F, Xiong JP, Ma M, et al. Celiac ganglion damaged by high intensity focused ultrasound for treatment of pain in patients with pancreatic cancer[J]. Chin J Pain Med, 2010, 16(3): 155-157. [汪芳, 熊建萍, 马明, 等. 高强度聚焦超声损毁腹腔神经节治疗胰腺癌疼痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2010, 16(3): 155-157.]
- [11] Hyun JJ, Jae YL, Don HL, et al. Current and future clinical applications of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for pancreatic cancer[J]. Gut Liver, 2010, S57-61. doi: 10.5009/gnl.
- [12] Li CC, Wang YQ, Li YP, et al. Evaluation of efficacy and safety of high intensity focused ultrasound in the treatment of pancreatic cancer[J]. Chin J Evidence-based Med, 2014, 14(11): 1332-1342. [李萃萃, 王应强, 李幼平, 等. 高强度聚焦超声治疗胰腺癌有效性和安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(11): 1332-1342.]
- [13] Liu LY, Wang LW. Research status of high intensity focused ultrasound in the treatment of pancreatic cancer[J]. Chin J Oncol, 2012, 17(4): 370-374. [刘丽燕, 王理伟. 高强度聚焦超声治疗胰腺癌的研究现状[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(4): 370-374.]
- [14] Tian M, Meng WB, Zhang L, et al. Analysis of prognostic factors in patients with pancreatic cancer[J]. Chin J Basic Clin Gen Surg, 2015, 22(9): 1057-1061. [田明, 孟文勃, 张磊, 等. 胰腺癌预后的影响因素分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(9): 1057-1061.]
- [15] Zhou K, Dobromir DD, Tihomir VA, et al. One year survival analysis of high intensity focused ultrasound in the treatment of patients with pancreatic cancer: a multicenter clinical study in China and Bulgaria[J]. J Chongqing Med Univ, 2015, 40(3): 378-382. [周崑, Dobromir DD, Tihomir VA, 等. 高强度聚焦超声治疗不能手术胰腺癌的1年生存分析: 中国和保加利亚的多中心临床研究[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(3): 378-382.]
- [16] Rombouts SJ, Vogel JA, van Santvoort HC, et al. Systematic review of innovated ablative therapies for the treatment of local advanced pancreatic cancer[J]. Br J Surg, 2015, 102(3): 182-193.

(编辑: 王彩霞)