

高强度聚焦超声联合化疗在中晚期胰腺癌治疗中的临床进展

谢志强¹, 吴涯昆²通讯作者

1. 遵义医科大学研究生院, 贵州 遵义 563003

2. 遂宁市中心医院肝胆外科, 四川 遂宁 629000

摘要: 目的 探讨中晚期胰腺癌患者接受高强度聚焦超声(HIFU)+化疗方案治疗价值。方法: 综述国内外中晚期胰腺癌患者接受HIFU+化疗方案治疗文献。结果 HIFU+化疗方案治疗中晚期胰腺癌, 可减轻胰腺癌患者病痛, 同时可延长胰腺癌生存期, 且胰腺癌整体并发症风险低。结论 中晚期胰腺癌患者接受HIFU+化疗方案治疗期间, 能够强化化疗效果, 控制胰腺癌疾病进展, 过程无创、安全, 不加重并发症等优势已渐渐成为胰腺癌综合的重要手段, 期待在未来会有更多HIFU联合化疗针对胰腺癌的运用, 在患者获益的同时进行更深层次的探索和研究。

关键词: 胰腺癌; 高强度聚焦超声; 化疗

Clinical Progress of High-Intensity Focused Ultrasound Combined with Chemotherapy in the Treatment of Advanced Pancreatic Cancer

Xie Zhiqiang¹, Wu Yakun²corresponding author

1. Graduate School of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563003

2. Hepatobiliary Department of Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000

Abstract: Objective To investigate the value of high-intensity focused ultrasound (HIFU) plus chemotherapy in the treatment of advanced pancreatic cancer. Methods: The literature of HIFU+chemotherapy for patients with advanced pancreatic cancer at home and abroad was reviewed. Results HIFU+chemotherapy can alleviate the pain of patients with advanced pancreatic cancer, prolong the survival period of pancreatic cancer, and reduce the overall risk of complications of pancreatic cancer. Conclusion During the treatment of advanced pancreatic cancer patients receiving HIFU+chemotherapy, the advantages of enhancing the chemotherapy effect, controlling the disease progression of pancreatic cancer, non-invasive, safe process, and not aggravating complications have gradually become an important comprehensive means for pancreatic cancer. It is expected that more HIFU combined chemotherapy will be used for pancreatic cancer in the future, and deeper exploration and research will be carried out while patients benefit.

Key words: pancreatic cancer; high intensity focused ultrasound; chemotherapy

基于2021年我国癌症中心数据: 众多男性恶性肿瘤类疾病中, 胰腺癌占据第7位; 众多女性恶性肿瘤类疾病中, 胰腺癌占据第11位。此外, 胰腺癌发病率逐年升高, 预计至2030年会成为癌症相关死亡的第二大原因。胰腺癌的最佳治疗方式虽然是手术, 但受胰腺癌早期隐匿性高影响, 患者就诊时多已进展至晚期, 已延误最佳手术时机, 因此需开展多学科综合治疗(multi-disciplinary treatment, MDT), 如靶向技术辅助手术、化疗辅助手术、免疫技术辅助手术等, 以舒缓胰腺癌病症, 优化胰腺癌生存质量。此外, 多学科综合方案治疗胰腺癌方案中, 多药物联合化疗、放疗、HIFU+化疗等形式较常见。近年来, HIFU+化疗方案逐渐成熟, 在中晚期胰腺癌治疗中得到了推广。本文综述HIFU+化疗用于中晚期胰腺癌治疗效果, 整理如下。

一、HIFU原理与应用

(一) 原理

医疗技术不断更迭, 新型中晚期胰腺癌控制技术持续更新,

尤其HIFU技术已成为近年较为热门的一项治疗技术, 其主要通过热效应及机械效应可能对靶向组织产生破坏, 且热效应生成原理为超声波生物学效应, 发射的众多声波汇聚在人体病变位置。此外, 能量进入中晚期胰腺癌患者体内, 大量沉积在局部, 能够将

* 作者简介: 谢志强(1996), 男, 汉族, 四川省资阳市人, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为胰腺癌临床研究。



定位区域病变组织温度提升至55-90℃，进而诱导癌变组织发生变性，具有靶向治疗优势；超声作用生成机械效应，可刺激局部组织发生高频震动，一旦震动超出局部组织弹性极限时，即可刺激细胞浆出现流动变化，此时蛋白质发生形变，具有改变细胞功能效果；超声产生机械效应还可降解DNA大分子，同时能够诱导蛋白质变性，致局部组织受损。

（二）应用

HIFU作为一种非侵入性的治疗新技术，在各类良恶性肿瘤中应用较广泛。尤其胰腺癌患者接受HIFU治疗，能够有效舒缓机体痛感、延长生存期，还可优化人体免疫能力。Sung^[1]等人报道了46例III期和IV期胰腺癌患者治疗后的1年生存率，研究相较于非HIFU治疗患者其1年生存率都得到一定的提升；在欧洲的一项多中心研究中表明^[2]，80名接受HIFU治疗的胰腺癌患者不仅减轻了疼痛，而且还改善了身体、情绪和社会参数，这些研究也表明HIFU治疗胰腺癌患者的可行性和安全性；HIFU治疗的免疫学效应，范融^[3]的一篇研究指出HIFU方案治疗，能够刺激肿瘤组织，致局部生成热休克蛋白，还可提升宿主免疫功能；HIFU方案还可强化疫苗效果，致宿主发生特异性免疫反应，取得抗肿瘤效果。上述的种种研究都表明了HIFU对于治疗胰腺癌具有相当不错的优势。

二、胰腺癌的化疗治疗

由于胰腺癌的恶性程度高，手术机会少，化疗已成为中晚期胰腺癌治疗的重要手段，临床试验证明，一线和二线化疗都可以给患者带来显著的益处，其中吉西他滨是其化疗药物中重要的成员，自从20世纪末吉西他滨被美国食品和药物管理局批准吉西他滨用于胰腺癌一线化疗后，就一直在临床上广泛使用，但随着其长时间的使用，一些研究者也发现吉西他滨单药治疗作用有限，其毒副作用较大，故吉西他滨联合其他化疗药物越来越成为主流的化疗方案，能够更进一步的使胰腺癌患者的生存时间及生存质量得到改善，有研究^[4]指出，化疗+吉西他滨控制胰腺癌疗效优于单纯吉西他滨，如奥沙利铂或顺铂等药物，即联合用药疗效64.7%高于单独用药38.2%(P<0.05)；联合组临床受益率69.8%，单药组临床受益率为44.2%，差异有统计学意义(P<0.05)，联合化疗能够延长患者生存期，控制病情的进展。

三、HIFU联合化疗

分析胰腺癌性质，其间质成分内存在胶原蛋白、透明质酸等物质，能够提升组织间隙液压及固体应力，同时对肿瘤血管系统产生压迫。胰腺癌属于低血供病灶，采取化疗方案控制，肿瘤内部血药浓度有限，故部分中晚期患者需提升用药剂量，致患者周身毒副作用风险升高。近年来，化疗联合技术逐渐成熟，与其他方案联合治疗案例增加，如HIFU+化疗，能够降低肿瘤血流量，还可提升血管内皮通透性，致血管内发生热效应、空化效应，促使化疗药抵达间质区域，进而增加病灶内部血药浓度，提升化疗

药在胰腺癌患者体内敏感性。目前HIFU+化疗控制胰腺癌病情已成为目前一种可选择的治疗方法。Zhao^[5]等学者研究中，以II-III期晚期胰腺癌患者为样本，均接受吉西他滨化疗（1-8周期）联合HIFU消融治疗，每隔28d完成一次治疗，直至患者明确停药意愿或癌灶进展停药。本组晚期胰腺癌患者中位进展时间8.4月、中位生存时间12.6月、1年生存率50.6%、疼痛缓解率78%。晚期胰腺癌患者化疗存在放射剂量限制，而HIFU可结合患者生理状态反复开展，故联合治疗效果更佳。另有一项回顾性研究表明^[6]：与仅接受吉西他滨治疗的患者（176名患者）相比，超声引导下的HIFU联合吉西他滨治疗的不可切除胰腺癌患者（347名）的总生存率（7.4个月比6.0个月）和1年生存率（21%比14%）得到了改善且HIFU组患者未见严重并发症。以上的结果都提示高强度聚焦超声联合化疗可以有效缓解患者疼痛，提高生存率，并且无严重的并发症发生。

四、HIFU联合动脉灌注

胰腺癌病变区域血供少，致局部化疗药浓度低，故可采取局部动脉灌注形式弥补常规化疗不足。动脉灌注化疗期间，首过效应可提升病灶局部抗癌药浓度，进而增强化疗药对癌灶杀灭作用，弥补单纯HIFU治疗不足，提升整体治疗效果。较早的一篇研究^[7]通过选取50例胰腺癌患者，随机分为对照组（25例）与观察组（2例），对照组采取吉西他滨动脉灌注，观察组采取高强度聚焦超声联合吉西他滨动脉灌注，对比两组临床疗效。结果治疗后观察组CA19-9水平、总有效率、不良反应发生率优于对照组，表明了HIFU联合动脉灌注化疗效果好，不良反应少。张一平等学者^[8]研究中，以无手术指征胰腺癌患者64例纳入研究，32例观察组，行HIFU+动脉灌注控制，32例对照组，行动脉灌注控制。结果显示，观察组近期有效率55.56%较对照组28.57%高，1年生存率68.75%较对照组43.75%高，中位生存期13月较对照组9月长，且两组均未出现严重并发症，提示HIFU联合动脉灌注可提升胰腺癌患者生存率，安全性较高，有利于患者预后。

五、HIFU缓解癌痛

胰腺癌典型病理特征为腰背部酸痛、上腹部疼痛，对患者生存质量影响较大，若癌痛舒缓不佳，可影响患者日常生活。分析胰腺癌疼痛机制，上腹部疼痛与癌灶生长增加胆管、胰腺压力有关，尤其进食后，可刺激机体分泌胆汁、胰液，进而提升胆管、胰腺内压，诱发疼痛；腰背部酸痛是晚期胰腺癌患者常见病症，与癌灶累及腹腔神经丛有关。选用HIFU治疗，能够刺激癌灶变性坏死，且在高温作用下，可致腹腔神经丛被破坏，进而舒缓疼痛。过往HIFU治疗胰腺癌研究中，多以视觉模拟评分量表评估患者疼痛，即利用0-10数字代表疼痛，无痛记0分，可想象的剧痛记10分，即分数与患者疼痛程度呈正相关；多以CT、MRI等影像学技术检测肿瘤体积，评价局部肿瘤进展情况，预估患者生存率。王德忱等人^[9]的一项研究中，将80例胰腺癌患者随机分为对



对照组（吉他西滨）40例和观察组（HIFU）40例，治疗后比较两组疼痛舒缓情况，结果显示，观察组疼痛舒缓率90%明显高于对照组40%，表明胰腺癌患者接受HIFU治疗能够舒缓疼痛，有利于优化患者生存质量。门建涛等人^[10]的一项研究中，将11例伴疼痛的胰腺癌患者作为样本，均开展HIFU治疗，治疗后胰腺癌患者VAS（ 3.2 ± 1.3 ）明显低于治疗前（ 7.1 ± 2.2 ）分，提示HIFU能够有效舒缓胰腺癌患者癌痛。但Shi等人的一项研究中，分析HIFU治疗的71例胰腺癌患者疼痛变化，发现HIFU治疗后，患者可能继发HIFU相关疼痛，甚至部分患者疼痛程度较治疗前高，但2周后患者整体疼痛度舒缓，无痛率高达92.96%。可见HIFU能够舒缓胰腺癌疼痛已达成共识。目前为止，临床尚未明确HIFU舒缓胰腺癌患者疼痛机制，但大部分学者认为与肿瘤内部神经纤维发生消融关系密切，还可能与热量损伤腹腔神经丛有关。

六、HIFU减少并发症

HIFU治疗安全性较高，相关学者认为此类治疗具有非侵入性特征，且过往研究中，未报告HIFU治疗引发的严重不良反应。但随着临床对HIFU治疗研究不断深入，有学者将HIFU用于辅助麻醉中，导致HIFU治疗时间、治疗期间功率等指标均明显升高，故HIFU相关并发症随之增加，引发了相关医学者的重视，如腹痛、

恶心、腹壁烧伤、胰腺炎、骨坏死等并发症较常见。总结分析胰腺癌患者HIFU治疗期间并发症诱因，皮肤烧伤与水球定位不准确、声学耦合不充分等有关；十二指肠溃疡与声学通路内有金属支架等有关，受金属支架具有较高的反射性影响，可致邻近区域超声能量重新分配，进而引发附带损伤，故存在支架的患者不宜开展HIFU治疗。

七、小结与展望：

HIFU作为近年来较为新颖的一项医学治疗技术，近年来已应用于各种实质性器官疾病，大量数据证实HIFU在肿瘤类疾病中应用价值，能够提升肿瘤控制效果，优化肿瘤患者生存质量。此外，中晚期胰腺癌患者接受HIFU治疗，能够减轻痛感，且对生活质量、生存期都有一个良好的改善，并可间接增强肿瘤的免疫治疗效果，而HIFU联合化疗治疗胰腺癌，可进一步加强化疗效果，过程无创、安全，不加重并发症等优势已渐渐成为胰腺癌综合的重要手段，但是目前对于HIFU联合化疗对于胰腺癌的免疫作用缺乏大样本数据的进一步论证，期待在未来会有更多HIFU联合化疗针对胰腺癌的运用，在患者获益的同时进行更深层次的探索和研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] MARINOVA M, FERADOVA H, GONZALEZ-CARMONA M A, et al. Improving quality of life in pancreatic cancer patients following high-intensity focused ultrasound (HIFU) in two European centers [J]. *European radiology*, 2021, 31(8): 5818-5829.
- [3] 范融, 朱兰. 高强度聚焦超声治疗恶性肿瘤的免疫作用 [J]. *协和医学杂志*, 2012, 3(01): 113-116.
- [4] 王付湘. 吉西他滨单药与吉西他滨联合化疗治疗晚期胰腺癌疗效及安全性评价 [J]. *中外医学研究*, 2015, 13(14): 145-147.
- [5] Zhao J, Zhao F, Shi Y, et al. The efficacy of a new high intensity fo-cused ultrasound therapy for locally advanced pancreatic cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(10): 2105-2111.
- [6] NING Z, XIE J, CHEN Q, et al. HIFU is safe, effective, and feasible in pancreatic cancer patients: a monocentric retrospective study among 523 patients [J]. *OncoTargets and therapy*, 2019, 12: 1021-1029.
- [7] 刘瑞琦. 高强度聚焦超声联合吉西他滨动脉灌注治疗胰腺癌疗效观察 [J]. *中国卫生标准管理*, 2015, 6 (30): 107-108.
- [8] 张一平, 赵景志, 乔新荣, 黄汉奎. 动脉灌注化疗联合高强度聚焦超声治疗胰腺癌的临床研究 [J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20(12): 964-967.
- [9] 王德忱. 高强度超声聚焦缓解胰腺癌疼痛的临床效果观察 [J]. *中国医疗器械信息*, 2023, 29(7): 98-100.
- [10] 门建涛, 丁新敏, 叶剑飞, 苏洪. 高强度聚焦超声治疗对缓解胰腺癌疼痛的疗效观察 [J]. *中国医疗器械信息*, 2020, 26(6): 137-138.