

高强度聚焦超声治疗胰腺癌的研究进展

吴 蕾 姜立新

摘 要 胰腺癌是一种病死率极高的消化系统肿瘤,但几乎没有有效的治疗方式。高强度聚焦超声(HIFU)是一种新兴的可以消融实体肿瘤的治疗方法。HIFU 可以非侵入性地消融胰腺癌而不损伤其周围器官和组织,能够单独或联合化、放疗用于治疗胰腺癌。HIFU 还能减轻癌症相关的疼痛,使患者获得额外的生存益处,且没有显著的并发症。本文总结了 HIFU 治疗胰腺癌的原理和临床疗效,并展望了其进一步的发展方向。

关键词 高强度聚焦超声 胰腺肿瘤 疼痛 免疫

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.07.004

胰腺癌是一种高度恶性的消化系统肿瘤,因早期无明显的症状而难以被发现。由于诊断的延迟,超过 80% 的胰腺癌患者出现局部进展或转移^[1]。胰腺癌预后极差,病死率极高,5 年生存率仅为 6%^[2]。对于不可手术切除的患者可进行化疗,放疗或放疗联合化疗等治疗。吉西他滨是目前胰腺癌化疗最常用的药物^[3]。研究表明,吉西他滨与其他化疗药物的联合治疗仅能使晚期胰腺癌患者获得有限的生存获益^[4]。HIFU 采用聚焦超声能量将肿瘤部位的温度升高到 56 ~ 100℃,从而靶向破坏胰腺癌细胞^[5,6]。HIFU 治疗的主要优点是无切口、无瘢痕、价廉、疼痛少且恢复时间短,从而降低病死率,改善患者的生活质量^[7]。

一、HIFU 治疗原理

通过体外的 HIFU 装置可以消融体内的深层组织。有别于传统的热疗,HIFU 能以非侵入性的方式引起细胞损伤和组织坏死。热效应、机械效应、空化效应和生物学效应的叠加可导致细胞死亡和组织坏死。热消融通过热能的沉积,及肿瘤组织对热的敏感度影响肿瘤的治疗效果^[8,9]。随着组织温度的上升,实现不可逆的细胞损伤所需的时间呈指数下降。将温度上升到 50 ~ 55℃,细胞培养中细胞死亡可以立即发生。温度达到 60 ~ 100℃ 时,体外试验中细胞发生蛋白质变性,细胞膜破裂,细胞固缩等改变,导致瞬

时凝固性坏死^[10]。动物实验显示 HIFU 治疗时,体内焦点区域的温度可达到 70 ~ 100℃。机械效应包括声空化、辐射、剪切应力等。当组织的温度升高一段时间后,凝块性坏死发生 HIFU 治疗的组织中^[6]。HIFU 治疗的其他生物学效应包括细胞变性,细胞凋亡和细胞裂解等。在凋亡细胞中,核酸内切酶使 DNA 快速降解从而破坏细胞核^[11]。

HIFU 治疗在磁共振或超声的引导下进行。MRI 引导在治疗肥胖患者中更有优势,但价格较昂贵。能与磁共振匹配的 HIFU 换能器已经开始应用,并且 MRI 引导的 HIFU 设备允许靶向肿瘤组织,评估治疗部位组织损伤程度及监测温度^[12]。磁共振测温具有 1 ~ 4s 的时间帧速率和 2mm × 2mm × 6mm 的空间分辨率,因此更适合用于缓慢加热。磁共振引导 HIFU 已经被 FDA 批准用于子宫肌瘤和乳腺癌的临床治疗^[13]。相比之下,超声引导 HIFU 治疗可以使用相同的能量模态检查 HIFU 传播路径中的声学条件,并实时监测声像图中回声的变化,但不能显示温度。超声和 MRI 的弹性成像可以测量组织的硬度,从而评估消融组织的改变情况^[14]。

二、HIFU 治疗胰腺癌的安全性

HIFU 治疗胰腺癌患者前需要大量的准备工作。充分了解引起并发症的因素、选择适当的患者、选择合适的 HIFU 治疗参数、在治疗过程中注意相邻的脏器是避免严重并发症发生的必要步骤^[15]。患有广泛的瘢痕或瘢痕位于声束路径中的患者不宜进行 HIFU 治疗,因为瘢痕组织能强烈地吸收超声波,可能会导致皮肤灼伤。患者治疗前应该进行肠道准备以防止胃和结肠中的气体干扰,如:流质和无牛奶饮食 3 天,在治疗前禁食 12h,在治疗当天的清晨灌肠,插入导

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81371574);上海市人才发展基金资助项目(201452);上海市科委动物实验专项基金资助项目(15140901400)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院

通讯作者:姜立新,硕士生导师,电子信箱:jinger_28@163.com

尿管(导尿)等。饮用脱气水可以快速清除肠道气体,但持续时间短。必要时可以放置人工胸腔积液以确保声窗^[16]。

Wang 等^[17]报道了使用 HIFU 治疗晚期胰腺癌并进行了安全性分析。该研究共纳入 224 例患者。在 HIFU 治疗后,10 例(4.5%)患者中观察到胃肠功能障碍,例如腹部膨胀和厌食症,具有轻微恶心症状。1 例胰头癌患者 HIFU 治疗后 2 周发生梗阻性黄疸。MRI 观察脊柱损伤发生 2 例,患者无明显症状。在所有入选的患者中未观察到严重并发症。这些结果表明 HIFU 是一种安全的治疗。然而,该研究没有报道长期随访和生存的数据。

三、HIFU 治疗胰腺癌的应用及有效性

1. 改善患者的生存期:早期的临床研究表明,HIFU 对于晚期胰腺癌的治疗是有效且可行的。有研究随访 HIFU 治疗后 40 例晚期胰腺癌患者,平均肿瘤直径为 4.3cm(范围 2~10cm)。中位生存期为 8 个月,6 个月和 1 年生存率分别为 58.8% 和 30.1%^[18]。在随访期间未发现严重的并发症。另一项研究用 HIFU 治疗 49 例晚期胰腺癌患者,平均肿瘤直径为 4.2 ± 1.4 cm。在 HIFU 治疗后,增强磁共振显示在 38 个患者的肿瘤消融率为 90%~100%。6 个月、12 个月和 18 个月的生存率分别为 52.2%、30.4% 和 21.79%。57.1% 的患者中观察到轻微反应(腹痛、发热和恶心),5 例患者(10.2%)中出现并发症,包括皮肤烧伤、胰十二指肠瘘、胃肠道出血^[19]。钟国成等^[20]通过对 48 例中晚期胰腺癌患者分别采用 HIFU 及 HIFU 联合动脉灌注治疗,中位生存期分别为 10.95 个月、16.72 个月,一年生存率分别为 41.66%、66.66%。张一平等^[21]对 64 例Ⅲ期及Ⅳ期胰腺癌患者分别采用动脉灌注及 HIFU 联合动脉灌注治疗,中位总生存期分别为 9 个月、13 个月,患者的 1 年生存率分别为 43.75% 及 68.75%。

2. 控制疼痛:疼痛是晚期胰腺癌最常见和严重的临床症状之一,剧烈的疼痛能严重影响患者的生活质量^[22]。这种疼痛可以是神经性或炎性的,是由于肿瘤的生长和肿瘤浸润腹腔及肠系膜神经丛引起^[23]。疼痛的姑息性治疗是一个重要的方面。虽然阿片类药物可用于缓解疼痛,但镇痛剂常伴有呕吐和便秘等不良反应。麻醉注射药物阻滞腹腔神经丛,放射治疗,化疗等方法可用来缓解疼痛,但疼痛缓解的持续时间有限^[24]。理想的姑息治疗可以改善患者的症状和生活质量,并使不良反应降到最小。近年来,多项

研究显示 HIFU 有助于控制疼痛症状。胡斌等^[25]对 60 例胰腺癌患者进行 HIFU 治疗后,疼痛缓解率达到 95%。在 Zhao 等^[26]的研究中,28 例患者经过 HIFU 治疗后,22 例患者(78.6%)的疼痛得到缓解。完全缓解(疼痛评分为 0 分,不需要阿片类镇痛药)9 例(32.1%),部分缓解(疼痛评分减少 2 分或更多)13 例(46.4%)。HIFU 可能是有效的控制疼痛的方法,特别是对肿瘤浸润腹腔神经丛和常规疼痛治疗无效的患者。临床研究中非随机开放性试验提供了证据表明 HIFU 治疗胰腺癌减轻了胰腺癌相关的疼痛,但目前没有严格进行前瞻性随机对照研究确定是否用 HIFU 治疗胰腺癌,通过改善疼痛和功能状态,患者得到临床获益。

3. 免疫支持效应:近年来 HIFU 在肿瘤治疗中可诱导免疫反应,抑制肿瘤的活性和下调肿瘤标志物已引起的广泛关注。患者的免疫系统选择性识别和破坏肿瘤细胞在抗肿瘤免疫中发挥着重要的作用,而这需要肿瘤抗原的表达和暴露。由于肿瘤抗原加工及肿瘤释放的免疫抑制细胞因子,在传统治疗后,大多数患者的免疫系统不能控制初期肿瘤的生长、发展及局部的复发和转移。

HIFU 可以激活宿主抗肿瘤免疫,控制微转移。HIFU 消融后,胰腺癌患者的 NK 细胞活性增加,血液循环中的 $CD4^+/CD8^+$ 的比例和 $CD4^+$ 淋巴细胞增加,如表 1 所示。一些研究显示 HIFU 治疗组患者的树突状细胞,巨噬细胞和 B 淋巴细胞组浓度增加。目前,HIFU 治疗胰腺癌后免疫增强的基本机制尚未完全了解。钟国成等^[27]应用超声造影实时判断 32 例胰腺癌患者接受 HIFU 治疗的疗效,治疗后 96h,患者血清 Th1/Th2、热休克蛋白量均比治疗前明显增加。

4. HIFU 联合放化疗:大多数胰腺癌是乏血供的肿瘤,化疗的效果有限,而 HIFU 联合化疗的疗效却值得期待。由于热损伤后缺乏血管修复,乏血供的肿瘤对热消融更敏感。HIFU 治疗后,肿瘤内的血流量减少,血管内皮细胞的通透性(血管内空化效应和热效应)增加,使化疗药物穿过血管进入肿瘤间质。声辐射力有助于化疗药物在肿瘤内的分布,并抑制肿瘤细胞修复化疗损伤。肿瘤血管的减少延迟了药物的清除并增加了肿瘤局部的药物浓度。虽然各种化疗药物的作用机制不尽相同,HIFU 联合化疗疼痛缓解更显著、临床获益率更高、患者存活时间更长。有研究报道了 HIFU 及 HIFU 联合吉西他滨治疗 39 例晚期胰腺癌患者。14 例患者接受 HIFU 治疗,25 例接

受 HIFU 联合吉西他滨治疗。39 例患者中的 31 例 (79.5%) 得到疼痛缓解。中位生存率为 11 个月, 所有患者的 6 和 12 个月生存率分别为 82.1% 和 39.5%。与单独 HIFU 治疗相比, HIFU 联合化疗组的 1 年生存率更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。Zhao 等^[28]报道了一项 II 期临床试验, 同时使用 HIFU 联合吉西他滨治疗 37 例胰腺癌患者。患者在第 1、8 和 15 天接受吉西他滨治疗, 在第 1、3 和 5 天同时进行 HIFU 治疗。每 28 天重复联合治疗方案。结果显示, 患者总生存期为 12.6、12 和 24 个月的生存率为 50.6% 和 17.1%。治疗后, 70.3% 的患者检测到 1 级或 2 级发热。6 例发生中性粒细胞减少, 2 例发生血小板计数减少。3 例患者有恶心、呕吐或腹泻。

HIFU 联合放射治疗拥有广阔的前景。HIFU 治疗减少肿瘤的血流量, 阻止热量丧失, 导致肿瘤细胞缺氧和损伤, 增加细胞毒度, 提高放射治疗的敏感性。相比之下, 放射治疗对富氧的细胞有效, 而热疗更适用于缺氧的细胞。由于热消融后产生的纤维化影响放疗效果, HIFU 通常是在放疗之后或与放疗同时进行。

四、并发症

HIFU 在复发性和转移性腹部肿瘤患者中的并发症可能是严重的。胰腺癌的 HIFU 治疗引起的并发症可以分为两种: 临近器官的热损伤和声束通路中组织的热损伤。治疗区域的皮肤灼伤和疼痛比较常见。HIFU 治疗后严重的并发症, 如胃肠穿孔和肠系膜上动脉梗塞越来越少见^[8]。如今, HIFU 治疗系统与早期相比具有一些优点, 包括超声引导、双换能器、球面直接聚焦等。此外, HIFU 设备添加了一些新的功能, 如温度监控系统、呼吸监测系统、三维治疗计划和实时监测^[5]。通过分析在 HIFU 治疗过程中系统获得的回波信号来监测焦点温度可以减少由换能器移动引起的正常组织的损伤, 使治疗更有效。通过实时超声成像, 治疗系统可以自动分析患者的呼吸状态, 在患者结束呼气或者吸气时保持 HIFU 的治疗状态, 并提供治疗平面的超声图像允许精确靶向肿瘤治疗。

五、展望

在亚洲和欧洲, HIFU 对肿瘤的治疗得到越来越多地研究和应用。是否应该将 HIFU 用作临床常规治疗取决于以下几个因素: 临床获益、可行性、治疗装置和价格。尽管大量的研究显示 HIFU 治疗晚期胰腺癌有应用潜力, 但是长期随访的多中心大规模随机对照试验至今尚未进行。在有/无联合化疗、放疗或靶向药物治疗的情况下, HIFU 是否可以通过诱导局部

肿瘤反应提高患者的总生存率值得进一步探究。HIFU 治疗对胰腺癌的短期和长期疗效需要标准来评价。HIFU 联合化疗或放疗的标准剂量尚未建立, 目前主要是经验性的使用, 治疗方式的有效组合正在研究中。

随着大规模 HIFU 临床试验的进行, 成像和换能器技术的进步以及人们对 HIFU 相关生物效应的全面理解, HIFU 作为一种非侵入性的消融技术将会在临床肿瘤治疗中获得更多的应用。

参考文献

- Kocaay AF, Celik SU, Goktug UU, *et al.* A review on the role of laparoscopy in pancreatic cancer[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2016, 79(2): 233–238
- Eskander MF, Bliss LA, Tseng JF. Pancreatic adenocarcinoma[J]. *Curr Probl Surg*, 2016, 53(3): 107–154
- Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, *et al.* Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2016, 388(10039): 73–85
- Park JS, Kim JK, Yoon DS. Correlation of early recurrence with in vitro adenosine triphosphate based chemotherapy response assay in pancreas cancer with postoperative gemcitabine chemotherapy[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6): 804–810
- Ning ZY, Cheng CS, Xie J, *et al.* A retrospective analysis of survival factors of high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for unresectable pancreatic cancer[J]. *Discov Med*, 2016, 21(118): 435–445
- Xiaoping L, Leizhen Z. Advances of high intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic cancer[J]. *Int J Hyperthermia*, 2013, 29(7): 678–682
- Wu F. High intensity focused ultrasound: a noninvasive therapy for locally advanced pancreatic cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(44): 16480–16488
- Hoquetis L, Malavaud B, Game X, *et al.* MRI evaluation following partial HIFU therapy for localized prostate cancer: A single-center study[J]. *Prog Urol*, 2016, 26(9): 517–523
- 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
- Takakura K, Koido S. Direct therapeutic intervention for advanced pancreatic cancer[J]. *World J Clin Oncol*, 2015, 6(6): 216–219
- Yi J, Wu L, Liu Z, *et al.* High-intensity focused ultrasound ablation induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(136): 2336–2339
- Kneepkens E, Fernandes A, Nicolay K, *et al.* Iron (III)-based magnetic resonance-imageable liposomal T1 contrast agent for monitoring temperature-induced image-guided drug delivery[J]. *Invest Radiol*, 2016, 51(11): 735–745
- Jeong JH, Hong GP, Kim YR, *et al.* Clinical consideration of treatment to ablate uterine fibroids with magnetic resonance imaging-guided high intensity focused ultrasound (MRgFUS): sonalleve[J]. *J Menopausal Med*, 2016, 22(2): 94–107

(转第 5 页)

护理杂志, 2011, 10(4): 60-62

- 15 Keers JC, Blaauwweikel EE, Hania M, *et al.* Diabetes rehabilitation: development and first results of a Multidisciplinary Intensive Education Program for patients with prolonged self-management difficulties[J]. Patient Education and Counselling, 2004, 52(2): 151-157
- 16 Keers JC, Bouma J, Links TP, *et al.* One-year follow-up effects of diabetes rehabilitation for patients with prolonged self-management difficulties[J]. Patient Edu Counsel, 2006, 60(1): 16-23
- 17 Forlani G, Zannoni C, Tarrini G, *et al.* An empowerment-based educational program improves psychological well-being and health-related quality of life in Type 1 diabetes[J]. J Endocrinol Invest, 2006, 29(5): 405-412
- 18 Vadstrup ES, Frølich A, Perrild H, *et al.* Effect of a group-based rehabilitation programme on glycaemic control and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes patients: The Copenhagen Type 2 Diabetes Rehabilitation Project[J]. Patient Education and Counselling, 2011, 84(2): 185-190
- 19 Vadstrup ES, Frølich A, Perrild H, *et al.* Health-related quality of life and self-related health in patients with type 2 diabetes: Effects of group-based rehabilitation versus individual counselling[J]. Health Qual Life Outcomes, 2011, 9: 110
- 20 Rollnick S, Miller WR. What is motivational interviewing? [J]. Behav Cognitive Psychother, 1995, 23: 325-334
- 21 尹博. 健康行为改变的跨理论模型[J]. 中国心理卫生杂志, 2007, 21(3): 194-199
- 22 范书南, 苑记清. 动机性访谈在我国糖尿病健康教育中的应用现状[J]. 天津护理, 2016, 24(2): 186-187

(接第 15 页)

- 14 Poorman ME, Chaplin VL, Wilkens K, *et al.* Open-source, small-animal magnetic resonance-guided focused ultrasound system[J]. J Ther Ultrasound, 2016, 4(1): 22
- 15 Kaye EA, Monette S, Srimathveeravalli G, *et al.* MRI-guided focused ultrasound ablation of lumbar medial branch nerve: feasibility and safety study in a swine model[J]. Int J Hyperthermia, 2016, 32(7): 786-794
- 16 Mougenot C, Pichardo S, Engler S, *et al.* A rapid magnetic resonance acoustic radiation force imaging sequence for ultrasonic refocusing[J]. Phys Med Biol, 2016, 61(15): 5724-5740
- 17 Wang K, Zhu H, Meng Z, *et al.* Safety evaluation of high-intensity focused ultrasound in patients with pancreatic cancer[J]. Onkologie, 2013, 36(3): 88-92
- 18 Li X, Wang K, Zheng L, *et al.* Retrospective analysis of high intensity focused ultrasound combined with S-1 in the treatment of metastatic pancreatic cancer after failure of gemcitabine[J]. Am J Cancer Res, 2015, 6(1): 84-90
- 19 Marinova M, Rauch M, Mücke M, *et al.* High-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic carcinoma: evaluation of feasibility, reduction of tumour volume and pain intensity[J]. Eur Radiol, 2016, 26(11): 4047-4056
- 20 钟国成, 张小玉, 陈健, 等. 高强度聚焦超声联合吉西他滨动脉灌注治疗胰腺癌疗效评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(1): 68-72

- 23 罗倩倩. 动机性访谈在糖尿病患者自我效能与自我管理中的应用研究[D]. 湖北: 华中科技大学, 2013
- 24 邹月香. 动机性访谈在 2 型糖尿病患者自我管理中的干预效果研究[D]. 湖南: 南华大学, 2013
- 25 宋丹, 徐士珍, 刘玉慧, 等. 动机性访谈对 2 型糖尿病患者自我管理影响的 Meta 分析[J]. 中华护理杂志, 2014, 49(9): 1040-1045
- 26 林静, 吴向阳. 基于“互联网+”的医疗信息化建设[J]. 电脑知识与技术, 2016, 12(23): 216-217
- 27 Burkow TM, Vognild LK, Østengen G, *et al.* Internet-enabled pulmonary rehabilitation and diabetes education in group settings at home: a preliminary study of patient acceptability[J]. BMC Med Informatics Decision Making, 2013, 13(1): 1-10
- 28 Sayakhot P, Carolan-Olah M, Steele C. Use of a web-based educational intervention to improve knowledge of healthy diet and lifestyle in women with gestational diabetes mellitus compared to standard clinic-based education[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2016, 16(1): 208
- 29 Jahangiry L, Montazeri A, Najafi M, *et al.* An interactive web-based intervention on nutritional status, physical activity and health-related quality of life in patient with metabolic syndrome: a randomized controlled trial (The Red Ruby Study) [J]. Nut Diabetes, 2017, 7(1): e240
- 30 Rollo ME, Aguiar EJ, Williams RL, *et al.* e Health technologies to support nutrition and physical activity behaviors in diabetes self-management[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2016, 9: 381-390

(收稿日期: 2017-03-20)

(修回日期: 2017-03-22)

- 21 张一平, 赵景志, 乔新荣, 等. 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
- 22 Jiang MJ, Dai JJ, Gu DN, *et al.* Aspirin in pancreatic cancer: chemopreventive effects and therapeutic potentials[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1866(2): 163-176
- 23 Liang D, Shi S, Xu J, *et al.* New insights into perineural invasion of pancreatic cancer: More than pain[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1865(2): 111-122
- 24 Walling AM, Tisnado D, Etnner SL, *et al.* Palliative care specialist consultation is associated with supportive care quality in advanced cancer[J]. J Pain Symptom Manage, 2016, 52(4): 507-514
- 25 胡斌, 吕伟, 王丹, 等. 高强度聚焦超声治疗对缓解胰腺癌疼痛的疗效观察[J]. 肝胆胰外科杂志, 2014, 26(2): 105-108
- 26 Zhao H, Yang G, Wang D, *et al.* Concurrent gemcitabine and high-intensity focused ultrasound therapy in patients with locally advanced pancreatic cancer[J]. Anticancer Drugs, 2010, 21(4): 447-452
- 27 钟国成, 张小玉, 桂永忠, 等. 高强度聚焦超声治疗胰腺癌的免疫效应和影像评估[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(2): 101-105
- 28 Zhao H, Yang G, Wang D, *et al.* Concurrent gemcitabine and high-intensity focused ultrasound therapy in patients with locally advanced pancreatic cancer[J]. Anticancer Drugs, 2010, 21(4): 447-452

(收稿日期: 2016-10-28)

(修回日期: 2016-11-04)