

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.11.001

❖ 聚焦超声消融研究专题 ❖

专家简介



许永华

许永华,医学博士、博士后、主任医师、研究员、教授、博士生导师,复旦大学附属中山医院徐汇医院放射科和影像介入科主任,生物医学影像新技术实验室主任。现任国际微无创医学会常务理事,中华医师协会微无创专业委员会常务委员,中华医学会放射分会对比剂和安全专委会委员,中国超声医学工程学会超声治疗和效应专业委员会副主任委员,中国抗癌协会肿瘤超声治疗专委会常委,上海医学会放射专科委员会委员,上海中西医结合学会介入分会委员。

主要研究领域:聚焦超声消融恶性肿瘤治疗、影像引导微创和无创治疗、人工智能辅助诊断和新技术研发,主编 3 部相关专著,其中英文专著《Surgical Techniques of Focused Ultrasound Ablation in Benign Uterine Diseases》由德国 Springer 出版社出版。承担科技部“十四五”规划项目、国家自然科学基金面上项目、卫生部和上海市科委重点专项、中科院 B 类先导专项、国家重点实验室开放课题等科研项目。获美国印第安纳大学医学院优秀研究员奖、复旦大学医学院优秀带教老师奖和住院医师规范化培训基地优秀管理奖等,2016 年获上海市产学研医优秀合作项目特等奖。

承担科技部“十四五”规划项目、国家自然科学基金面上项目、卫生部和上海市科委重点专项、中科院 B 类先导专项、国家重点实验室开放课题等科研项目。获美国印第安纳大学医学院优秀研究员奖、复旦大学医学院优秀带教老师奖和住院医师规范化培训基地优秀管理奖等,2016 年获上海市产学研医优秀合作项目特等奖。

聚焦超声消融治疗胰腺癌的临床应用和策略

邝岚琼,许永华

(复旦大学附属中山医院徐汇医院影像介入科,上海 200000)

【摘要】 大多数胰腺癌患者在确诊时已丧失手术机会,化疗、放射治疗甚至免疫联合靶向治疗的疗效均欠佳,5 年生存率极低。聚焦超声消融手术(FUAS)是一种新兴的非侵入性肿瘤热消融治疗方法,具有无创、适形、精确性等技术优势,在消融胰腺恶性肿瘤的同时保护周围组织器官。胰腺癌应用 FUAS 可有效治疗肿瘤、缓解疼痛,改善患者的生存质量并延长生存期。本研究总结了 FUAS 对治疗胰腺癌全程的方案选择及处理策略,以期为临床应用提供决策思路。

【关键词】 聚焦超声消融手术;胰腺癌;疗效;安全性;5 年生存率

【中图分类号】 R735.9

【文献标志码】 A

胰腺癌是预后较差的恶性肿瘤之一,在确诊时约 80% 的患者已丧失手术切除机会,而且它对放疗、化疗敏感性均低,即使最新的靶免治疗效果也欠佳,5 年生存率仍低于 10%^[1-2]。近年来,局部热消融技术应用于实体恶性肿瘤的临床治疗,患者的生存期及生存质量均获得了改善。由于胰腺是位于腹膜后深部的器官,紧邻肠道和血管,胰腺癌的浸润式生长方式和解剖位置增加了局部消融治疗的难度^[3]。聚焦超声消融手术(focused ultrasound ablation surgery, FUAS)是一种非侵入性的肿瘤热消融治疗方法,经过 20 多年来的不断发展, FUAS 的安全性和有效性均被临床认可,胰腺癌为该技术最佳适应症之一。对 FUAS 治疗胰腺癌的临床应用及处理策略的认识,有助于临床治疗方案选择的决策。

1 FUAS 治疗胰腺癌技术优势及适应症选择

FUAS 治疗技术属于非介入式临床治疗的范畴,与其他物理技术如放疗、电磁波、微波等治疗技术相比,具有以下优势。

1.1 无创性

FUAS 可以最小或无创的方式在深层组织内诱发生物效应,是一种从体外发射高强度超声波使体内组织凝固性坏死的高温治疗方法。聚焦超声肿瘤治疗系统是通过换能器将超声波的声能汇聚于一点,使这个靶点的温度瞬间上升至 65 ℃ 及以上,导致局部靶区的凝固性坏死^[4-5]。这种通过非侵入性“点-线-层-面”移动生物学焦域覆盖肿瘤靶区的热切除体积,替代穿刺入肿瘤内的消融针点热扩散而

增大破坏体积的方法,是聚焦超声消融技术与微波消融、射频消融等热方法的不同点之一,也是它能做到无创性热切除肿瘤的优势所在。对于不能手术切除或不能耐受手术的胰腺癌患者,可以行聚焦超声局部消融治疗^[6-7]。胰腺癌病灶常与邻近血管分界不清,射频和微波等因消融针穿刺置入可能损伤血管而治疗受限。聚焦超声治疗对直径 >200 μm 的血管可保留不受损害^[8],因此肿瘤病灶侵犯门静脉、肠系膜上静脉等无法手术的胰腺癌仍可接受 FUAS 治疗,而且可能在 FUAS 治疗后肿瘤组织易与邻近受侵的血管剥离,从而可获得手术切除的机会。

1.2 适形性

胰腺为腹腔深部器官,射频消融术等其他微创治疗手段较难达到病灶^[3];高强度聚焦超声对深部组织定位损伤在空间上是有效的、安全的。FUAS 治疗技术通过“点点成线,线线成面,面面成体”完成整个病灶的热消融治疗,实现对任意大小和形状的实体肿瘤进行完全毁损^[4]。对于中晚期侵犯血管及淋巴结转移的患者也可接受治疗,并缓解疼痛症状。

1.3 精确性

FUAS 治疗系统能使靶区内细胞蛋白质迅速发生凝固性坏死,达到治疗目的,而靶区以外的周围组织因温度不高不损伤或损伤较小^[4-5]。FUAS 辐照后,受辐照区声像图一般表现为回声增强,肿瘤组织血流信号减弱或消失,受辐照组织在超声造影时显示无强化区,这些改变可用于监测和随访治疗效果。FUAS“切除”肿瘤整个过程包括范围、效果能被适时监控和判断,并能适时调整治疗剂量。

2 FUAS 治疗胰腺癌安全性及并发症预防处理策略

临床研究^[6-9]表明,FUAS 治疗胰腺癌是安全有效的,可起到减瘤、控制疼痛等作用,有助于中晚期胰腺癌患者改善生活质量和提高生存率。有研究^[7]对 110 例晚期胰腺癌患者进行分组对比研究,结果显示未发生严重并发症(包括消化道穿孔、胃肠道出血及局部皮肤烫伤等);仅少数患者有恶心、呕吐、黄疸及白细胞或血小板减少等不良反应出现,与对照组无统计学差异。

FUAS 胰腺癌的治疗引起的严重不良事件可以分为两类:(1)胰腺周围器官的热损伤;(2)沿着声通道近声场的组织损伤。Jung 等^[10]报道采用高强度聚焦超声治疗胰腺癌病例中出现皮肤烫伤、十二指肠瘘等并发症,为避免上述并发症,需注意在治疗后采用适合的降温措施,尤其是对于十二指肠内置

入有金属支架时需谨慎治疗,以免热量沉积传导引发肠道损伤。随着 FUAS 治疗系统的发展,添加了一些新的功能,如三维适形治疗计划、治疗前后实时监控靶区灰度变化并实施反馈调节声能输出等。而且通过超声的实时成像,治疗系统可以自动分析患者的呼吸状态,在其呼气结束或者吸气开始前相对静止时态进行聚焦超声辐照,而呼吸运动时态为冷却间隔,提供治疗层面的超声图像,允许精确靶向肿瘤治疗计划区,实现一次性治疗全覆盖^[11]。为确保患者的安全,围手术期的处理策略尤为重要:(1)术前按照治疗指南评估选择适合的患者;(2)采用镇静镇痛方案,而非传统的静脉麻醉;(3)选择合适的声通道,时常应用推挤肠道装置,以显露被肠道遮挡的肿瘤等,如准备不同大小的肠道推挤水囊,保护病灶周围器官;(4)确定肠系膜上血管的位置,是否有钙化,避免 FUAS 直接照射肠系膜上血管;注意保护和识别胆总管和十二指肠;(5)治疗中严密观察肠道的位置和其内的气体的变化情况,特别是在焦点向浅面移动时更应注意。

3 FUAS 治疗胰腺癌临床应用

3.1 有效治疗肿瘤、缓解疼痛,改善患者生存质量

中晚期胰腺癌患者常出现剧烈疼痛,严重影响睡眠和饮食,生活质量极差。胰腺癌引起的疼痛是多因素的,主要归因于肿瘤对腹腔、肠系膜神经丛侵犯,以及肿瘤的压迫症状和炎症性反应。通常姑息性的药物治疗(如阿片类药物)缓解疼痛,但镇痛剂常伴有呕吐和便秘等不良反应,腹腔神经丛阻断术可缓解症状,但它是一种侵入性手术,有效期较短^[12]。近年来,临床研究^[13-15]证实,FUAS 有助于缩小肿瘤体积和缓解控制疼痛症状,从而改善患者的生活质量和生命质量。控制疼痛可能的作用机制有:(1)消融治疗后肿瘤体积减少,对周围的压迫症状缓解;(2)胰腺后方腹腔神经丛分支的感觉神经不可逆性的被破坏^[16]。Marinova 等^[17]对 50 例晚期胰腺癌患者行 FUAS 治疗,纵向对肿瘤体积和疼痛评分(疼痛严重程度,疼痛感,干扰日常活动)随访观察,84% 的患者疼痛得到缓解,肿瘤在 6 周后体积减少(37.8 ± 18.1)%,6 个月后为 25.9%。Zhu 等^[18]研究结果显示,83 例患者经过 FUAS 治疗后,疼痛总缓解率 >95%,平均疼痛评分均较治疗前低,治疗有效率 >80%。

3.2 延长患者生存期、提高放化疗疗效

应用于胰腺癌的 FUAS 治疗已有 20 余年的历史,临床研究发现单纯行 FUAS 治疗可延长患者生存期^[18-19]。王琨等^[19]对 186 例晚期胰腺癌患者治

疗后进行跟踪观察,显示 FUAS 治疗的肿瘤内出现凝固性坏死表现,其中 III 期和 IV 期的患者 1 年生存率分别为 35.0%、15.4%,中位生存期分别为 9 个月和 7 个月,与传统姑息性治疗比较其生存率和生存期有所增加。余怡等^[20]对 30 例非手术胰腺癌近期疗效及生存情况进行探讨,结果显示 57.7% 患者血清 CA19-9 降低,30 例患者中位生存期 10.4 个月(95% CI:7.93 ~ 12.8),6、12 个月生存率分别为 67.7% 和 20.0%。

FUAS 联合放化疗等综合治疗可提高胰腺癌治疗有效率及生存期。胰腺癌是一种乏血供的肿瘤,肿瘤组织周围间质显著增生,导致纤维化组织包绕形成“坚硬的外壳”,限制了化疗药物的渗透和扩散。FUAS 主要产生热效应及机械效应,可通过破坏胰腺肿瘤和细胞结构,内部血管使细胞间隙增宽,增加血管通透性,从而提高肿瘤中的药物浓度,与化疗产生协同效应^[21]。雷小林等^[22]研究发现与单纯吉西他滨化疗胰腺癌患者疾病有效率(43.8%)相比,FUAS 联合吉西他滨化疗有效率为 75%,6、12 个月的生存率为 81.3%、28.1%,在延长生存时间及总有效率等方面均优于单纯吉西他滨化疗组。Ning 等^[23]对 523 例不可切除胰腺癌患者进行 HIFU 联合吉西他滨治疗和单纯吉西他滨治疗分组对比研究,两组患者的 6 个月、10 个月、1 年、2 年的生存率分别为 66.3% 和 47.5%,31.12% 和 15.9%、21.32% 和 13.64%、2.89% 和 2.27%,联合治疗组明显高于单纯吉西他滨治疗组。胰腺癌属于低血供乏氧明显的恶性肿瘤。乏氧细胞和 S 期细胞对放疗不敏感,但对热疗均表现为高敏感性。FUAS 与放疗联合应用于局部晚期胰腺癌的治疗,可能存在疗效协同作用。肿瘤中心部位乏氧细胞所占比例高而对放疗容易耐受,但中心区域的低灌注却为超声能量沉积提供了有利条件,局部温度易升高,从而达到肿瘤组织热消融的目的;反之,肿瘤边缘区域血供丰富,富氧细胞比例较高,放疗效果更易增强。FUAS 治疗是采用“点一线一面一体”的治疗模式覆盖整个肿瘤,如果点与点辐照区域留有间隙,使这部分肿瘤组织未能达到引起凝固性坏死的温度,结合放射治疗可以杀死 FUAS 治疗残余的肿瘤细胞。因此两者联合可能达到更好的局部治疗的目的^[24]。施琦等^[25]收治了 100 例中晚期胰腺癌患者,经 FUAS 治疗后两组患者血清 DJ-1 及 miR-155 水平均有所降低,且治疗后联合放疗组患者疼痛完全缓解率为 89%(41/46),对照组患者疼痛程度无明显缓解。联合放射治疗组的患者食欲均出现不同程度的改善,体重均出现不同程度的增加,而对照组患者饮食

及体重无明显改变。朱海文等^[26]纳入 62 例胰腺癌患者分组对比研究,与单纯放疗相比,IMRT 联合 FUAS 治疗能够提高患者的 2 年生存率,且所有患者均未见严重毒副反应。因此,对于无法手术切除或不能耐受手术的胰腺癌患者,尤其是化疗耐药的晚期胰腺癌,FUAS 联合放射治疗无疑提供了一种新的治疗策略。

4 FUAS 术后疗效评价与随访监测

胰腺癌 FUAS 治疗的疗效评价标准分为早期疗效评价标准和长期疗效评价标准。FUAS 治疗后 7~14 d 进行早期影像学评价,确定 FUAS 热“切除”的范围,决定下一步的治疗方案。针对以完全消融为目的胰腺癌 FUAS 治疗,在早期影像学评价肿瘤被完全热“切除”后 3 个月,还需进行再次影像学评价,以确定肿瘤是否被真正的完全热“切除”。随访影像评价:在 FUAS 治疗后 2 年内,每 1~3 个月进行一次评价;在 FUAS 治疗 2 年后,每 3~6 个月进行 1 次评价^[27]。

早期疗效评价标准主要是针对被治疗肿瘤的局部控制情况及肿瘤指标 CA199 的变化^[20,27]。结合实体瘤疗效的客观评价标准制定为^[27]:完全缓解(CR):影像学检查显示肿瘤没有强化区并持续 4 周以上或 FUAS 治疗后肿瘤完全消失;部分缓解(PR):影像学检查显示肿瘤强化区减少 50% 以上或肿瘤体积缩小 $\geq 50%$ 并持续 4 周以上;无变化(NC):影像学检查显示肿瘤无强化区小于 50% 或肿瘤体积缩小 $\leq 50%$ 或增大 $\leq 25%$;进展(PD):一个或多个肿瘤体积增大均 $\geq 25%$ 。FUAS 治疗胰腺癌疗效的长期评价标准的内容包括^[28]:不同随访时间的生存率、局部复发率和转移率,以及患者的生存质量。生活质量评分包括患者活动能力的评分,即 KPS 评分、疼痛评分、临床受益疗效(clinical benefit response, CBR)等。CBR 的主要评估指标:(1)止痛药的使用量减少 $\geq 50%$;(2)疼痛程度降低 $\geq 50%$;(3)体力状况指数增加 ≥ 20 分;(4)如上述 3 条标准均处于稳定状态,则体重持续增加幅度 $\geq 7%$,而且持续 4 周以上。上述指标至少有 1 项达到并连续 4 周以上,而且其它指标没有任何恶化的情况下,才评估为临床受益改善。

5 总结

目前胰腺癌 FUAS 治疗的病例相对较少,但综合其基础、临床研究以及临床应用的结果显示:FUAS 治疗胰腺癌可以显著缩小肿瘤体积、缓解疼痛症状、改善患者的生存质量并延长生存期等。虽

然中晚期胰腺癌 FUAS 治疗疗效仍然面临一些挑战和问题,然而,其真正实现了介入治疗的非侵入性,是非常有前景的胰腺癌治疗手段。由于胰腺癌的生长方式和解剖位置的特殊性,使得 FUAS 治疗难以完全摧毁所有的癌细胞,况且还受病变组织周围存在多种因素的影响。FUAS 技术治疗肿瘤属于一种局部治疗方法,正如手术、放射治疗、化疗等其他方法在肿瘤治疗中常常是联合应用一样,FUAS 在胰腺癌的治疗中无疑会与其它方法联合应用。这些治疗肿瘤的措施怎样和 FUAS 治疗相结合,成为一个胰腺癌治疗的综合方案,是制定 FUAS 治疗胰腺癌临床方案的关键之一。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] Cao D, Song Q, Li J, et al. Opportunities and challenges in targeted therapy and immunotherapy for pancreatic cancer [J]. Expert Reviews in Molecular Medicine, 2021, 23: e21.
- [3] 杨小琴, 金成兵. 不可切除胰腺癌微创治疗的研究进展 [J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(1): 105-110.
- [4] Izadifar Z, Izadifar Z, Chapman D, et al. An introduction to high intensity focused ultrasound: systematic review on principles, devices, and clinical applications [J]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(2): 460.
- [5] Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview [J]. Ultrasonics Sonochemistry, 2004, 11(3-4): 149-154.
- [6] 张旺利, 刘永永, 王兴军, 等. 高强度聚焦超声对晚期胰腺癌疗效及肿瘤标志物的影响 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2018, 10(3): 178-181.
- [7] 朱君秋, 吉永烁, 朱绫琳, 等. 高强度聚焦超声治疗老年胰腺癌患者的效果分析 [J]. 老年医学与保健, 2020, 26(4): 659-662.
- [8] Guo X, Zhu H, Zhou K, et al. Effects of high-intensity focused ultrasound treatment on peripancreatic arterial and venous blood vessels in pancreatic cancer [J]. Oncology Letters, 2020, 19(6): 3839-3850.
- [9] 陈诚, 吴涯昆. 高强度聚焦超声治疗进展期胰腺癌的临床现状 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2021, 28(2): 271-275.
- [10] Jung SE, Cho SH, Jang JH, et al. High-intensity focused ultrasound ablation in hepatic and pancreatic cancer: complications [J]. Abdominal Imaging, 2011, 36(2): 185-195.
- [11] 吴蕾, 姜立新. 高强度聚焦超声治疗胰腺癌的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2017, 46(7): 13-15.
- [12] Fergadi MP, Magouliotis DE, Rountas C, et al. A meta-analysis evaluating the role of high-intensity focused ultrasound (HIFU) as a fourth treatment modality for patients with locally advanced pancreatic cancer [J]. Abdominal Radiology, 2022, 47(1): 254-264.
- [13] Marinova M, Strunk HM, Rauch M, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for tumor pain relief in inoperable pancreatic cancer: evaluation with the pain sensation scale (SES) [J]. Schmerz, 2017, 31(1): 31-39.
- [14] 门建涛, 丁新敏, 叶剑飞, 等. 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.
- [15] Marinova M, Wilhelm-Buchstab T, Strunk H. Advanced pancreatic cancer: high-intensity focused ultrasound (HIFU) and other local ablative therapies [J]. RoFo: Fortschritte Auf Dem Gebiete Der Rontgenstrahlen Und Der Nuklearmedizin, 2019, 191(3): 216-227.
- [16] Zhou Y. High-intensity focused ultrasound treatment for advanced pancreatic cancer [J]. Gastroenterology Research and Practice, 2014, 2014: 205325.
- [17] Marinova M, Huxold HC, Henseler J, et al. Clinical effectiveness and potential survival benefit of US-guided high-intensity focused ultrasound therapy in patients with advanced-stage pancreatic cancer [J]. Ultraschall in Der Medizin, 2019, 40(5): 625-637.
- [18] Zhu B, Li J, Diao L, et al. High-intensity focused ultrasound ablation for advanced pancreatic cancer [J]. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2019, 15(4): 831-835.
- [19] 王琨, 陈震, 林钧华, 等. 高强度聚焦超声在晚期胰腺癌治疗中的应用 (附 186 例分析) [C] // 中国 (第七届) 肿瘤微创治疗学术大会暨世界影像引导下肿瘤微创治疗学会成立筹备大会论文汇编. 广州, 2011: 719-720.
- [20] 余怡, 许青, 朱忠政, 等. 高强度聚焦超声治疗非手术胰腺癌近期疗效评价及生存分析 [J]. 同济大学学报 (医学版), 2018, 39(4): 61-65.
- [21] Jang HJ, Lee JY, Lee DH, et al. Current and future clinical applications of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic cancer [J]. Gut and Liver, 2010, 4(Suppl 1): S57-S61.
- [22] 雷小林, 林远洪, 段廷旺, 等. 吉西他滨联合高强度聚焦超声治疗中晚期胰腺癌的临床观察 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2011, 24(2): 74-76.
- [23] 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.
- [24] Zhai BJ, Shao ZY, Wu F, et al. Reversal of multidrug resistance of human hepatocarcinoma HepG2/Adm cells by high intensity focused ultrasound [J]. Ai Zheng = Aizheng = Chinese Journal of Cancer, 2003, 22(12): 1284-1288.
- [25] 施琦, 马士杰, 周传文, 等. 放疗联合高强度聚焦超声治疗胰腺癌的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(7): 59-63.
- [26] 朱海文, 裴冬, 毛义翔, 等. 调强适形放疗联合高强度聚焦超声治疗晚期胰腺癌的临床研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(23): 137-138.
- [27] 国家卫生健康委办公厅. 胰腺癌诊疗指南 (2022 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 1006-1030.
- [28] 黄金昶, 中日友好医院. 胰腺癌疗效评价标准 [J]. 中华中医药学会 2012 年中医药防治肿瘤学术年会, 2013.

(收稿日期: 2023-06-23

修回日期: 2023-07-08)