

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

## 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

张一平, 赵景志, 乔新荣, 黄汉奎

【摘要】 目的 评价动脉灌注化疗联合高强度聚焦超声治疗胰腺癌的临床价值。方法 将 64 例不能手术切除的胰腺癌患者随机分成 2 组, 研究组 32 例采用动脉灌注化疗联合高强度聚焦超声方案; 对照组 32 例采用动脉灌注化疗方案。观察两组方案的有效率、临床收益率、不良反应和生存期。结果 两组近期有效率(PR + MR)分别为 55.56% 和 28.57% ( $P < 0.05$ ), 中位生存期分别为 13 个月和 9 个月, 1 年生存率分别为 68.75% 和 43.75% ( $P < 0.05$ )。结论 经动脉灌注化疗联合高强度聚焦超声较单纯动脉灌注化疗治疗胰腺癌可明显提高近期有效率和患者的 1 年生存率。

【关键词】 胰腺癌; 动脉灌注; 介入; 聚焦超声

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2011)-12-0964-04

**Transarterial infusion chemotherapy combined with high intensity focused ultrasound for the treatment of pancreatic carcinomas: a clinical study** ZHANG Yi-ping, ZHAO Jing-zhi, QIAO Xin-rong, HUANG Han-kui. Department of Radiology, Ruilong Hospital, Zhengzhou, Henan Province 450100, China  
Corresponding author: ZHANG Yi-ping, E-mail: zhangyp1963@sina.com

【Abstract】 **Objective** To assess the clinical value of transarterial infusion chemotherapy combined with high intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of pancreatic carcinomas. **Methods** A total of 64 patients with inoperable pancreatic carcinomas were randomly divided into study group ( $n = 32$ ) and control group ( $n = 32$ ). Transarterial infusion chemotherapy combined with HIFU was employed in patients of study group, while simple transarterial infusion chemotherapy was conducted in patients of control group. The effective rate, the clinical benefit rate (CBR), the occurrence of side effect and the survival time of the two groups were recorded. The results were compared between the two groups. **Results** The effective rate (PR + MR), the median survival time and the one-year survival rate of the study group were 55.56%, 13.0 months and 68.75% respectively, while The effective rate (PR + MR), the median survival time and the one-year survival rate of the control group were 28.57%, 9.0 months and 43.75% respectively. Both the effective rate and the one-year survival rate of the study group were significantly higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compared with pure transarterial infusion chemotherapy, transarterial infusion chemotherapy combined with HIFU can significantly improve the short-term efficacy and increase the one-year survival rate for patients with advanced pancreatic carcinomas. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 964-967)

【Key words】 carcinoma of pancreas; transarterial infusion chemotherapy; intervention; high intensity focused ultrasound

胰腺癌具有恶性程度高、易转移、预后差的特点, 临床确诊时仅有 10% ~ 15% 可行外科根治手术<sup>[1-3]</sup>。经导管动脉区域性灌注化疗和高强度聚焦超声(HIFU)治疗是近年来临床治疗不能手术切除的胰腺癌的有效手段<sup>[4-5]</sup>, 本文对我院 64 例中晚期胰

腺癌患者行动脉灌注化疗联合 HIFU 治疗 (32 例) 或单纯动脉灌注化疗 (32 例), 并对疗效进行分析, 对动脉灌注化疗联合 HIFU 治疗胰腺癌的价值进行了探讨。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

64 例不能外科手术切除的胰腺癌患者, 年龄

作者单位: 450100 郑州 郑州瑞龙医院放射科 (张一平); 153 医院 (赵景志、乔新荣、黄汉奎)

通信作者: 张一平 E-mail: zhangyp1963@sina.com

41 ~ 76 岁, 均经超声、CT、MRI 任何 2 项以上影像学检查诊断或病理明确诊断, 排除转移癌。血清 CA19-9 升高 53 例, 占 82.81%; Karnofsky (卡氏) 评分  $\geq 50$  分; 预计生存期  $> 3$  个月。将 64 例患者随机分为研究组及对照组。研究组 32 例, 男 17 例, 女 15 例, 年龄 42 ~ 74 岁, 中位年龄 62 岁。临床分期 [1997 年国际抗癌联盟 (UTCC) 胰腺癌 TNM 分期] III 期 24 例、IV 期 8 例, 血清 CA19-9 升高 27 例, 正常 5 例。对照组 32 例, 男 16 例, 女 16 例, 年龄 41 ~ 76 岁, 中位年龄 63 岁。临床分期 III 期 23 例、IV 期 9 例, 血清 CA19-9 升高 26 例, 正常 6 例。

## 1.2 手术方法

两组病例均采用经皮穿刺股动脉、选择性插管至腹腔动脉及肠系膜上动脉, 造影观察肿瘤血供情况, 插管至供血动脉行药物灌注化疗。方案为吉西他滨  $1.0 \text{ g/m}^2$ 、DDP  $40 \text{ mg/m}^2$ 、干扰素 300 万 u, 间隔 45 ~ 60 d 再次动脉灌注化疗 1 次。介入治疗前后给予①能量支持、维持水及电解质平衡; ②补液量每日 3 000 ml, 利尿, 每日尿量不少于 2 000 ml 作水化治疗。

研究组在第 2 次动脉灌注化疗后 15 ~ 21 d 采用 HIFU 治疗, 设备为北京源德医疗设备有限公司生产的 FFP-BY02 型高能聚焦超声肿瘤治疗机。输入功率 0.3 ~ 1.3 kW, 有效治疗深度 4 ~ 15 cm, 治疗介质为脱气自来水。水温为 25℃。治疗主要参数: ①输入电功率 0.3 ~ 0.6 kW; ②单元发射时间 0.1 ~ 0.2 s; ③占空时间 0.2 ~ 0.4 s; ④每次治疗发射脉冲点数 50 次; 步距、行距为 4 ~ 5 mm、层距为 6 ~ 8 mm。实际治疗中治疗点的划分和焦点的位移在自控状态下由计算机控制执行。治疗采用仰卧位, 采用计算机控制技术和 B 超成像定位方式, 使发射器中轴线通过肿瘤治疗中心, 输入治疗参数后由计算机自动执行治疗计划, 逐层逐行逐列消融, 治疗层次为 1 ~ 2 层, 每次消融体积  $2 \text{ cm}^3$ , 治疗全过程实时监控, 消融后病变由低回声变为强回声, 2 次治疗间隔 24 h 以上, 治疗次数以肿瘤大小、体积为参考标准, 平均照射 12.6 次。

## 1.3 疗效评价

介入治疗前及治疗后 3 个月检查血常规、肝肾功能、血清 CA19-9, 行腹部 CT 及超声检查, 观察临床指标变化及影像学改变, 标准如下。

1.3.1 肿瘤大小 (影像学改变) 采用 WHO 实体瘤疗效评定标准评估。

1.3.2 生存期 从介入治疗开始至死亡或末次随

访的时间。

1.3.3 临床收益反应率按国际公认的评估标准至少下列一项指标好转并持续 4 周或以上, 且无任何 1 项指标恶化。①镇痛药用量减少  $> 50\%$ , 疼痛强度减轻  $> 50\%$ , 体力评分  $> 20$  分。②镇痛药用量、疼痛强度及体力状况稳定, 非体液潴留性体重增加  $> 7\%$ 。有效指至少其中 1 项超过上述标准, 且其他各项无变化; 稳定指上述各项无变化; 无效指其中 1 项小于上述标准。

1.3.4 不良反应 采用 WHO (1998 年) 抗癌药物急性与亚急性毒性分度 (0 ~ IV 度) 标准进行评估。

## 1.4 统计学处理

应用 SPSS11.5 统计软件, 血清 CA19-9 指标评价采用  $t$  检验。近期客观疗效、临床受益率、1 年生存率和不良反应采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期肿瘤缩小情况

研究组在 HIFU 治疗后 3 个月、对照组在介入治疗后 3 个月行腹部 CT 或 US 检查, 测定肿瘤病灶最大横径及与其垂直径, 疗效见表 1 和图 1、2。两组均无 CR 病例, 但两组肿瘤近期客观疗效分别为 55.56% 和 28.57%, 两组方案疗效差异有统计学意义 ( $P = 0.043$ )。

表 1 动脉灌注化疗联合 HIFU 方案与动脉灌注化疗方案治疗胰腺癌近期疗效

组别	可评价例数	PR (例)	MR (例)	SD (例)	PD (例)	PR + MR (n %)
研究组	27	6	9	12	0	55.56
对照组	28	3	5	16	4	28.57

两组比较  $P < 0.05$

### 2.2 血清 CA19-9 水平变化

动脉灌注化疗联合 HIFU 治疗和单纯动脉灌注化疗治疗中晚期胰腺癌的疗效血清 CA19-9 水平变化见表 2。两组治疗后 CA19-9 下降  $> 50\%$  者分别为 66.67% 和 50.00% (表 2)。

表 2 动脉灌注化疗联合 HIFU 方案与动脉灌注化疗方案治疗胰腺癌的 CA19-9 评价

组别	例数	正常 (例)	异常 (例)	下降 $> 50\%$ (例)	有效率 (%)
研究组	32	5	27	18	66.67
对照组	32	6	26	13	50.00

### 2.3 临床受益反应率

动脉灌注化疗联合 HIFU 治疗和单纯动脉灌注化疗治疗中晚期胰腺癌的临床受益反应率见表 3。

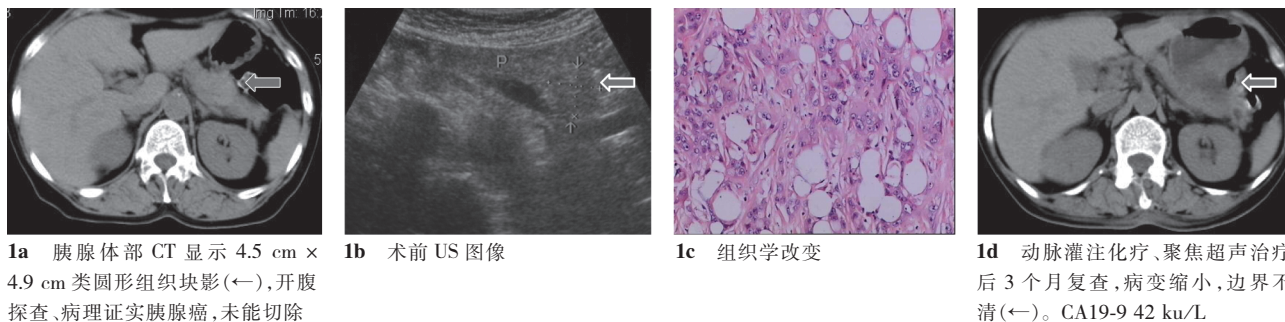


图 1 胰腺体部癌治疗前后图像

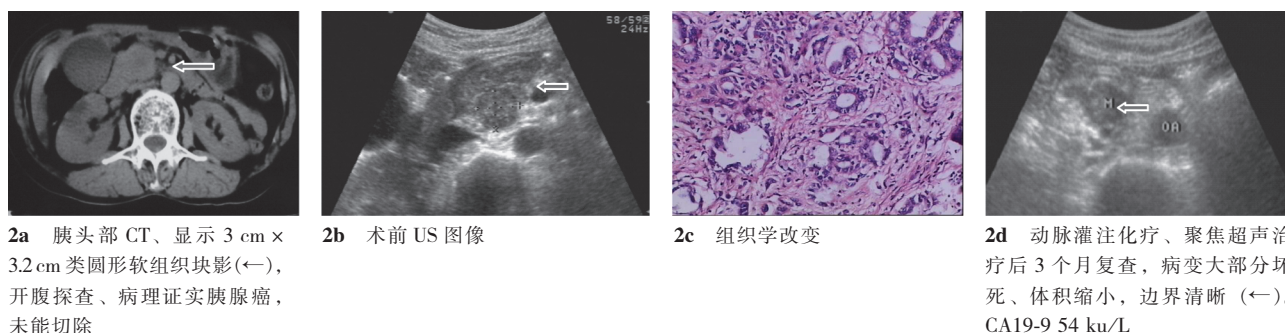


图 2 胰头部癌治疗前后图像

研究组有效率 82.75%,对照组有效率 78.57%,主要表现为疼痛减轻或消失,镇痛药物剂量减少或使用级别下降,体重增加,体力改善。

表 3 动脉灌注化疗联合 HIFU 方案与动脉灌注化疗方案治疗胰腺癌的 CBR 评价

组别	可评价例数	疼痛减轻 (例)	止疼药减少 (例)	体重增加 (例)	有效 (例)	有效率 (%)
研究组	29	22	18	14	24	82.75
对照组	28	18	12	10	22	78.57

## 2.4 生存时间

研究组患者中位生存期为 13 个月,1 年生存率 68.75%;而对照组患者中位生存期为 9 个月,1 年生存率 43.75%。两组 1 年生存率差异有统计学意义( $\chi^2$  检验,  $P = 0.044$ ),见表 4。

表 4 动脉灌注化疗联合 HIFU 方案与动脉灌注化疗方案治疗胰腺癌的生存期评价

组别	例数	中位生存期(月)	1 年生存例数	1 年生存率(%)
研究组	32	13	22	68.75
对照组	32	9	14	43.75

## 2.5 不良反应及并发症

两组主要的血液学毒性反应为白细胞减少,肾功能一过性损害,与动脉灌注化疗有关;HIFU 治疗后患者出现可忍受的灼痛,未做特殊处理;两组均未发生严重并发症。

## 3 讨论

胰腺癌生物学行为恶性程度高、发展快,早期缺乏明显临床表现,确诊时多已失去手术机会。不能外科切除的胰腺癌常规治疗以静脉化疗为主,辅助放射治疗,但疗效不满意,平均生存期仅约 6 个月<sup>[1-3]</sup>。洪国斌等<sup>[6]</sup>和刘凌晓等<sup>[7]</sup>对中晚期胰腺癌病例动脉灌注化疗与静脉化疗疗效进行比较分析,显示动脉灌注化疗更能提高中晚期胰腺癌患者的 1 年生存率。本研究结果和诸多报道证明动脉灌注化疗能有效提高中晚期胰腺癌的 1 年生存率。显示区域性动脉灌注有靶向性化疗价值和首过效应能增加肿瘤局部的抗癌药物浓度,增强对肿瘤组织的毒性作用。但胰腺癌多是乏血供肿瘤,对化疗药物反应性较差,因而成为影响动脉灌注化疗远期疗效和胰腺癌长期生存率的主要因素<sup>[1-4]</sup>。

恶性肿瘤组织具有不耐热的特点,45 ~ 59℃可致组织脱水、细胞内蛋白质变性、细胞膜崩解;70℃可致肿瘤产生凝固性坏死。HIFU 是利用超声聚焦原理将体外低能量超声波聚焦于体内,在组织内形成一个声强较高的区域——焦域(热斑“hot spot”),在短时间内(0.5 ~ 5 s)使焦点区肿瘤组织升温到 65 ~ 100℃,发生凝固性坏死等生物学效应,从而达到治疗目的<sup>[5]</sup>。这种非侵入性的治疗方法不损伤焦域外的正常组织,而且避免了放疗、化疗的不良作用及放射性积累问题,特别适用于深部肿瘤病灶和



不适于手术治疗的患者。刘哲峰等<sup>[5]</sup>采用 HIFU 治疗 22 例无法手术切除的胰腺癌患者,3 个月后客观缓解率(CR + PR)31.8%,疾病控制率(CR + PR + SD)81.8%,显示了 HIFU 的治疗价值,但其治疗最大的局限性是治疗区肿瘤细胞残留,肿瘤坏死不完全,易导致肿块复发<sup>[8,9]</sup>。本研究组在动脉灌注化疗的基础上采用 HIFU 治疗,结果表明肿瘤坏死、缩小明显,近期疗效、中位生存时间、1 年生存率和临床收益率提高。

目前对不能手术切除的胰腺癌的治疗主张以综合治疗为主,经皮穿刺动脉内插管至明确的肿瘤靶血管药物灌注,增加肿瘤组织局部血药浓度、增加治疗有效率、减少药物对全身的不良反应和机体免疫反应,是一种有效的药物导入途径。HIFU 治疗作为一种能消融肿瘤的非侵入性的治疗方法,对深部腹膜后胰腺癌治疗有重要价值,将两者有机结合大样本治疗观察值得深入研究。

#### [参 考 文 献]

[1] 刘德忠,王 彬,闫 东,等. 胰腺癌综合治疗现状及其价值

[J]. 介入放射学杂志,2008,17: 451 - 455.

[2] 王 彬,闫 东,刘德忠,等. 影响胰腺癌疗效的多因素分析[J]. 介入放射学杂志,2008,17: 414 - 416.

[3] Thomson BN, Banting SW, Gibbs P. Pancreatic Cancer-current management[J]. Aust Fam Physician, 2006, 35: 212 - 217.

[4] 宋 恬,殷士蒙,孙荣跃,等. 探讨介入治疗对晚期胰腺癌的疗效[J]. 介入放射学杂志,2008,17: 411 - 413.

[5] 刘哲峰,李 瑛,周美齐,等. 高强度聚焦超声治疗无法手术切除胰腺癌的临床研究[J]. 癌症进展,2009,7: 323 - 326.

[6] 洪国斌,周经兴,许林锋,等. 中晚期胰腺癌介入治疗与外周静脉化疗疗效比较的 META 分析 [J]. 实用放射学杂志,2004,20: 350 - 353.

[7] 刘凌晓,王建华,王小林,等. 中晚期胰腺癌动脉灌注吉西他滨化疗的疗效分析[J]. 中国医学计算机成像杂志,2007,13: 202 - 207.

[8] 张园园,赵建农,郭大静,等. MRI 动态增强扫描评估 HIFU 治疗原发性肝癌的疗效[J]. 第三军医大学学报,2008,30: 754 - 757.

[9] 杨正汉,周 诚,杨大为. 肝细胞癌局部微创治疗后的 CT、MRI 评价[J]. 中华放射学杂志,2010,44: 1239 - 1243.

(收稿日期:2011-08-25)

## ·书 讯·

### 《肿瘤介入护理学》一书出版

由介入护理学专家许秀芳、李晓蓉和介入医师刘玉金博士主编、介入放射学专家程永德教授主审的《肿瘤介入护理学》一书由科学出版社出版了。本书为肿瘤介入护理学专著,共分为三篇:第一篇为总论,第二篇为血管内肿瘤介入护理,第三篇为非血管内肿瘤介入护理。全书涵盖了目前临床上开展的肿瘤介入诊疗技术的护理。本书与其他介入护理书籍在总体结构上大致相同,每一种肿瘤介入护理都分为:适应证、禁忌证、操作方法、并发症、术前护理、术中配合、术后护理及健康教育。但本书更重视护理方面的内容,避免同类书籍偏重临床诊疗,护理较少的缺陷,本书的特点是基础与实用相结合,以阐述临床肿瘤介入护理技术为主要内容的编写指导思想,强调了实用性、示范性和可操作性。本书的学术价值在于总结当今肿瘤介入护理方面的最新进展,规范临床肿瘤介入护理技术,以提高肿瘤介入护理水平。意在为临床肿瘤介入护士或在校护理专业学生提供一部系统的参考书、教科书。