

高能聚焦超声刀联合单药吉西他滨化疗治疗 局部晚期胰腺癌的临观察

谢斌^a, 韦文萍^b, 刘勇^a, 程宝智^a, 胡传朋^a

作者单位: 六安市人民医院, ^a 肿瘤内科一病区, ^b 普外科一病区, 安徽 六安 237005

摘要:目的 探讨高强度聚焦超声联合单药吉西他滨化疗治疗局部晚期胰腺癌的临床效果及不良反应。方法 将2010年6月至2017年6月六安市人民医院收治的42例局部晚期胰腺癌病人依据治疗措施的不同分为两组, 对照组(19例)用单药吉西他滨化疗, 吉西他滨1 000 mg/m²静脉滴注。观察组(23例)用单药吉西他滨化疗的同时加高能聚焦超声刀治疗。结果 (1) 对照组治疗前功能状态评分(KPS评分)均值为(74.74 ± 9.05)分, 治疗后KPS评分均值为(76.32 ± 8.95)分, 组内差异无统计学意义($t=1.000, P=0.331$); 观察组治疗前KPS评分均值为(72.61 ± 10.10)分, 治疗后KPS评分均值为(83.48 ± 7.75)分, 组内差异有统计学意义($t=4.800, P=0.000$), 两组组间比较差异有统计学意义($t=2.896, P=0.006$)。 (2) 对照组治疗后的总缓解率为43.75%, 观察组为83.33%, 组间差异有统计学意义($P=0.030$)。 (3) 对照组治疗后的临床受益率为26.32%, 观察组为65.22%, 差异有统计学意义($\chi^2=6.313, P=0.012$)。 (4) 两组不良反应均为I~II级骨髓抑制, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 高能聚焦超声刀联合单药吉西他滨化疗是治疗局部晚期胰腺癌的安全有效方法。

关键词: 胰腺肿瘤; 高强聚焦超声消融; 吉西他滨; 化学疗法, 辅助; 治疗结果

Clinical observation on local advanced pancreatic carcinoma with high intensity focused ultrasound followed by chemotherapy with single-agent gemcitabine

XIE Bin^a, WEI Wenping^b, LIU Yong^a, CHENG Baozhi^a, HU Chuanpeng^a

Author Affiliation: ^aDepartment of Medical Oncology, ^bDepartment of surgery, Lu'an People's Hospital,
Lu'an, Anhui 237005, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical effects and the adverse reactions of treatment with high intensity focused ultrasound followed by chemotherapy with single-agent gemcitabine in local advanced pancreatic carcinoma. **Methods** Forty-two cases of local advanced pancreatic carcinoma admitted to Lu'an People's Hospital from June 2010 to June 2017 were randomly assigned into two groups. The control group (19 cases) received chemotherapy with single-agent gemcitabine (1 000 mg/m², i. v. gtt.) while the observation group received high intensity focused ultrasound followed by chemotherapy with single-agent gemcitabine. **Results** (1) In the control group, the average functional status score (KPS score) before the therapy and after the therapy was (74.74 ± 9.05) and (76.32 ± 8.95), respectively, and the difference in the group was statistically significant ($t=1.000, P=0.331$). In the observation group, the average KPS score before the therapy and after the therapy was (72.61 ± 10.10) and (83.48 ± 7.75), respectively, and the difference in the group was statistically significant ($t=4.800, P=0.000$). The difference of the average KPS score between the two groups is statistically significant ($t=2.896, P=0.006$). (2) The overall remission rate in the control group and in the observation group was 43.75% and 83.33%, respectively. The overall remission rate had significant different between the two groups ($P=0.030$). (3) The clinical benefit rate in the control group and in the observation group was 26.32% and 65.22%, respectively. The clinical benefit rate had significant different between the two groups ($\chi^2=6.313, P=0.012$). (4) The adverse reactions in both groups were I to II bone marrow suppression, and the difference was not statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with local advanced pancreatic carcinoma can be treated by high intensity focused ultrasound followed by chemotherapy with single-agent gemcitabine, which was an effective and safe method.

Key words: Pancreatic neoplasms; High-intensity focused ultrasound ablation; Gemcitabine; Chemotherapy, adjuvant; Treatment outcome

胰腺癌是一种恶性程度很高, 诊断和治疗都很困难的消化系统恶性肿瘤, 早期症状比较隐匿, 发

现时往往已经发生转移, 失去了手术治疗的机会^[1]。胰腺癌对传统放化疗不敏感, 现有的化疗方

案仅获得有限的获益,1 年生存率仅为 20%^[2],因此急需探索新的治疗方法^[3]。现将高能聚焦超声刀应用结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 6 月至 2017 年 6 月六安市人民医院肿瘤中心收治的 42 例局部晚期胰腺癌病人,均为腺癌,依据治疗措施的不同分为两组,对照组(19 例)采用单药吉西他滨化疗,观察组(23 例)采用单药吉西他滨化疗+高能聚焦超声刀治疗。对照组中男 12 例,女 7 例,年龄范围为 45~80 岁,年龄(63.58 ± 8.47)岁;TNM 分期:Ⅲ期 11 例,Ⅳ期 8 例;肿瘤部位:胰头癌 12 例,胰体癌 4 例,胰尾癌 3 例。观察组中男 14 例,女 9 例,年龄范围为 46~83 岁,年龄(64.74 ± 9.55)岁;TNM 分期:Ⅲ期 14 例,Ⅳ期 9 例。肿瘤部位:胰头癌 16 例,胰体癌 5 例,胰尾癌 2 例。病人或其近亲属知情同意,本研究符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》的要求。两组病人性别、年龄、肿瘤部位及分期等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性,见表 1。

表 1 两组晚期胰腺癌病人性别、年龄、原发肿瘤部位及 TNM 分期情况比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	原发肿瘤部位/例			TNM 分期/例	
		男	女		胰头	胰体	胰尾	Ⅲ期	Ⅳ期
对照组	19	12	7	63.58 ± 8.47	12	4	3	11	8
观察组	23	14	9	64.74 ± 9.55	16	5	2	14	9
$\chi^2(t)$ 值		0.023		(0.412)	0.625			0.038	
P 值		0.879		0.682	0.894			0.845	

1.2 病例选择 入选标准:均经超声内镜下穿刺活检病理学或细胞学检查确诊为局部晚期胰腺癌,入组者均为初治病人,未接受过手术、放疗、化疗及其它治疗;心功能、肝、肾功能及血象正常;预计生存期大于 3 个月;功能状态评分(KPS 评分) ≥ 60 分;有可测量的影像学观察指标。

排除标准:无病理学或细胞学诊断;既往接受过放化疗等治疗;预计生存期小于 3 个月;无法耐受高能聚焦超声刀治疗或者化疗;肿瘤直径难以测量或者最大径 > 10 cm;合并严重的其它疾病或者并发症。

1.3 治疗方法 对照组:吉西他滨 $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注,dl、8 为 1 周期^[11],3 周期后评价疗效。观察组:吉西他滨 $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注,dl、8 为 1 周期,3 周期后评价疗效;化疗的同时采用北京源德生物医疗设备有限公司生产的 FEP-BY02 型高能聚焦超声刀治疗。病人仰卧在治疗台上,B 超定位找到

肿瘤,采用点累积方式治疗,输入电功率 $0.6 \sim 1.6\ \text{kW}$,发射时间 $130 \sim 200\ \text{ms}$,发射间歇时间比 2:1,发射次数 50 次,每次治疗 $30 \sim 60\ \text{min}$,每日 1 次。根据肿瘤大小分次治疗,平均治疗 6.4 次,最多 10 次。

1.4 临床疗效观察指标

1.4.1 KPS 评分 阳性:治疗后 KPS 评分提高 ≥ 20 分;稳定:治疗后 KPS 评分提高或降低均 < 20 分;阴性:治疗后 KPS 评分降低 ≥ 20 分。

1.4.2 疼痛缓解程度 完全缓解(CR),即治疗后止痛药的减少量 $\geq 50\%$;部分缓解(PR),即止痛药的减少量 $> 25\%$,但 $< 50\%$;无缓解(NR),即治疗后止痛药的减少量 $\leq 25\%$,甚至止痛药用量较治疗前增加^[4]。

1.4.3 临床受益率 评价标准:(1)KPS 评分(见 1.4.1)。(2)疼痛缓解程度阳性为止痛药用量减少 $\geq 50\%$;稳定为止痛药用量减少 $> 25\%$,但 $< 50\%$,或止痛药用量无变化;阴性为止痛药用量增加。(3)体质量增加 $> 7\%$ 为阳性。以上任意一项阳性,且维持 4 周,即归为临床受益者。

1.4.4 不良反应评价 应用美国 NCI CTCV3.0 版不良反应评价标准,分 I~IV 级^[5]。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行处理,计量资料组内比较采用配对 t 检验,两组间比较采用成组 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,等级资料比较采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KPS 评分 如表 2 所示,治疗前两组 KPS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组 KPS 评分较治疗前均有不同程度的改善,但对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组病人治疗后 KPS 评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);且两组治疗前后 KPS 评分差值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明观察组治疗后的 KPS 评分改善较对照组更加显著。

表 2 两组局部晚期胰腺癌病人治疗后 KPS 评分变化/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	KPS 评分			t 值	P 值
		治疗前	治疗后	差值		
对照组	19	74.74 ± 9.05	76.32 ± 8.95	1.58 ± 6.88	1.000	0.331
观察组	23	72.61 ± 10.10	83.48 ± 7.75	8.70 ± 8.69	4.800	0.000
t 值		0.712	2.779	2.896		
P 值		0.481	0.008	0.006		

2.2 疼痛缓解程度 如表3所示,观察组病人疼痛改善更明显。

表3 两组局部晚期胰腺癌病人治疗后疼痛改善情况/例(%)

组别	例数	疼痛评分			总缓解率 (CR + PR)
		完全缓解 (CR)	部分缓解 (PR)	无缓解 (NR)	
对照组	16	2(12.50)	5(31.25)	9(56.25)	7(43.75)
观察组	18	6(33.33)	9(50.00)	3(16.67)	15(83.33)
Z 值			2.325		—
P 值			0.020		0.030

注:—示采用 Fisher 确切概率法

2.3 临床受益率 对照组临床受益率为 26.32% (5/19),其中疼痛缓解程度阳性 3 例,体质量阳性 2 例。观察组临床受益率为 65.22% (15/23),其中疼痛缓解程度阳性 6 例,KPS 评分阳性 7 例,体质量阳性 7 例。观察组病人临床受益率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.313, P = 0.012$)。

2.4 不良反应 吉西他滨的不良反应主要为 I~II 级的血液学毒性和轻度的胃肠道反应,对照组:白细胞下降发生率为 26.32% (5/19),血小板下降发生率为 21.05% (4/19),均为 I~II 级。观察组:白细胞减少发生率为 26.09% (6/23),与对照组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.000, P = 0.987$);血小板减少发生率为 4/23 (17.39%),与对照组比较亦差异无统计学意义($\chi^2 = 0.090, P = 0.764$),且均为 I~II 级。给予升白细胞、升血小板及止吐等对症处理,均能恢复。治疗前均告知病人若灼热或疼痛难以忍受,应及时告知医生,且医生一直在观察,可根据病人的耐受程度随时调整热能,故本研究病人无皮肤灼伤、腹膜炎、胰腺渗漏及脏器穿孔等并发症发生。

3 讨论

胰腺癌主要指胰腺外分泌肿瘤,已成为最致命的恶性肿瘤之一,发病率近年明显上升,其病程短、进展快、病死率高,且早期无明显或特异的症状和体征,确诊时大多已属晚期,使各种治疗手段难以奏效,仅 15%~20% 的病人有手术机会,5 年生存率不足 6%^[6-7]。吉西他滨是晚期胰腺癌化疗的主要药物之一,以吉西他滨为基础的联合化疗可有效提高晚期胰腺癌病人的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)^[8-9]。有研究显示^[10],吉西他滨治疗后的晚期胰腺癌病人临床受益率提高、生活质量改善、总生存期延长^[10]。所以吉西他滨化疗目前仍是胰腺癌化疗的首选方案。

高能聚焦超声刀是利用超声波的穿透能力及

方向性,通过超声发射器从不同方向聚焦在体内肿瘤病灶处,通过焦点区域超声波产生的热效应使靶区内温度瞬间升至 70~100℃,造成靶区内的肿瘤细胞发生凝固性坏死。高能聚焦超声刀对化疗有增敏作用,主要是由于高温改变了药物代谢动力学,另外增加了药物的吸收和羟基化。高能聚焦超声刀使肿瘤的微血管闭锁,延迟了药物的清除,同时化疗对肿瘤细胞结构的破坏又使肿瘤组织耐温性大大降低^[11]。

本研究发现,观察组治疗后的 KPS 评分明显提高($P < 0.05$),疼痛明显改善($P < 0.05$),临床受益率显著高于对照组($P < 0.05$),且不良反应小,均为 I~II 级骨髓抑制。高能聚焦超声刀治疗胰腺癌过程中无痛苦,无须麻醉,故对于局部晚期胰腺癌病人行单药吉西他滨化疗的同时联合高能聚焦超声刀治疗,可以减轻疼痛,明显改善生活质量,是治疗局部晚期胰腺癌的安全有效方法,值得临床推广。

参考文献

- [1] 王文辉,刘武,彭振宇,等.单药口服替吉奥与单药吉西他滨对中期胰腺癌的综合疗效比较[J].实用癌症杂志,2016,31(4):632-634.
- [2] 宋沂林,刘泽杰,杨静,等.胰腺癌免疫治疗进展[J].现代肿瘤医学,2017,25(10):1651-1655.
- [3] 徐周敏,裴峰,陈坚,等.高强度聚焦超声与伽玛刀治疗晚期胰腺癌的对比观察[J].中国肿瘤临床,2010,37(12):689-691.
- [4] 张新栋.高强度聚焦超声治疗晚期胰腺癌的近期疗效观察[J].河南外科学杂志,2015,21(3):90-91.
- [5] 徐继业,徐克友,左彩莹.高强度超声聚焦刀联合 FOLFOX4 方案治疗晚期胰腺癌的临床观察[J].癌症进展,2016,14(4):381-383.
- [6] 孙祥,甘晓青,王琼.高能超声聚焦刀治疗晚期胰腺癌临床观察[J].安徽医药,2011,15(9):1093-1094.
- [7] MOYER MT, GAFFNEY RR. Pancreatic adenocarcinoma [J]. N Engl J Med, 2014, 371(22):2140.
- [8] PETRELLI F, COINU A, BORGONOVO K, et al. Polychemotherapy or gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a meta-analysis [J]. Digestive and Liver, 2014, 46(5):452-459.
- [9] SUN C, ANSARI D, ANDERSSON R, et al. Does gemcitabine-based combination therapy improve the prognosis of unresectable pancreatic cancer? [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(35):4944-4958.
- [10] KE QH, ZHOU SQ, YANG JY, et al. S-1 plus gemcitabine chemotherapy followed by concurrent radiotherapy and maintenance therapy with S-1 for unresectable pancreatic cancer [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(38):13987-13992.
- [11] 解华,张华满,杨跃莲.高强度超声聚焦刀联合吉西他滨治疗老年人晚期胰腺癌 26 例[J].蚌埠医学院学报,2012,37(12):1474-1475,1478.

(收稿日期:2018-01-10,修回日期:2019-01-31)