

高能聚焦超声刀治疗晚期胰腺癌疼痛 208 例临床观察

李 薇,刘凌翔,汪云超,张梅玲,何 靓,殷咏梅,束永前,王榕生*

(南京医科大学第一附属医院肿瘤科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨高能聚焦超声刀治疗晚期胰腺癌疼痛的疗效及安全性。方法:对 208 例伴有疼痛的晚期胰腺癌患者给予高能聚焦超声刀治疗,观察疼痛缓解情况、不同时间点 KPS 评分变化以及并发症发生情况。结果:治疗后 1 周、1 个月及 3 个月,总缓解率分别为 77.4%、75.9%和 48.9%。精神、睡眠、营养状况等有所改善,1 个月后及 3 个月后 KPS 评分较治疗前明显改善($P < 0.05$)。23 例(11.1%)患者出现局部皮肤硬结,26 例(12.5%)出现治疗部位烧灼样疼痛,8 例(3.8%)出现肢体远端湿冷、出虚汗、心慌,5 例(2.4%)出现轻度消化道并发症,经对症治疗后,短期内好转。结论:高能聚焦超声刀是一种安全、有效的治疗晚期胰腺癌疼痛的辅助治疗手段,并能有效地改善患者的生活质量。

[关键词] 胰腺癌;疼痛;高能聚焦超声刀

[中图分类号] R735.9

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)12-1707-04

近年来,胰腺癌发病率在世界范围内呈逐年上升趋势^[1],其发现晚、病程短、转移早、预后差、手术切除率低,对放、化疗抗拒。顽固性疼痛是胰腺癌的主要症状之一^[2],目前改善胰腺癌患者的生活质量是综合治疗的目标,其中疼痛治疗是关键。胰腺癌疼痛目前治疗仍以药物治疗为基础,常需联合运用手术、介入、神经阻滞术等综合治疗,但疗效仍不尽人意,疼痛的综合治疗仍然是目前临床上的难题,迫切需要新的镇痛治疗手段的加入。

本中心自 2002 年起使用高能聚焦超声刀(HIFU)对 200 余例晚期不能手术的胰腺癌患者的疼痛进行治疗,临床效果满意,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

本组共纳入 2002 年 5 月~2011 年 12 月至本科就诊,行 HIFU 治疗的 208 例无法手术切除或术后复发的晚期胰腺癌患者。其中男 127 例,女 81 例;年龄 38~79 岁,中位年龄 62.4 岁。所有患者治疗前均有腰背部疼痛和(或)腹痛,疼痛出现时间为 9~56 d,所有患者均不同程度使用药物止痛治疗。97 例经手术或超声胃镜引导下穿刺活检,病理学诊断;111 例经 B 超、CT、MRI 或 PET-CT 2 种以上影像学检

查结合血 CEA、CA199 等肿瘤标志物结果作出临床诊断。其中胰腺头颈部癌 151 例,胰体尾部 57 例。伴肝转移 38 例,肺转移 19 例,后腹膜淋巴结转移 63 例。

1.2 方法

应用 FEP-BY02 型高能聚焦超声肿瘤治疗机(北京源德生物医学工程有限公司),有效治疗深度 3.5~14.0 cm,治疗介质为脱气水,实测焦点 3 cm × 3 cm × 8 cm。效应焦点 6 cm × 6 cm × 10 cm。主要参数:①输出功率:1~2 kW;②单元发射时间:指每次发射脉冲串的持续时间,一般为 260 ms;③间歇时间:指 2 次发射之间的间歇时间,为 20~30 ms;④单点次数:指完成一个点治疗需要的总发射次数,一般为 50~90 次。根治治疗介质为脱气自来水,应用点累计方式形成治疗阵,根据 HIFU 诊断探头探查得到的肿瘤超声影像学表现确定肿瘤位置、大小、治疗范围和治疗层面数,据此决定治疗次数,治疗全过程由计算机自动完成。患者平卧于治疗床上,B 超确定治疗区。选择相应型号的电极板,使其与 B 超定位的治疗区相符合。将设备调整为治疗状态,每次治疗 60 min,治疗次数不少于 2 次,间隔不小于 48 h。

疼痛评价方法及疗效评价:疼痛强度(PI)采用 0~10 疼痛数字评分法(numerical rating scale,NRS)记录。0 为无痛;10 为剧烈疼痛;1~3 为轻度疼痛;4~6 为中度疼痛;7~10 为重度疼痛。由患者记录,记录时间为首次高能聚焦超声刀治疗前和治疗后 1 周、1 个月和 3 个月。

[基金项目] 江苏省医学重点学科基金资助(XK 200718);江苏省卫生厅重点项目(H200110)

*通讯作者,E-mail:wangrongsheng@cscso.org.cn

疗效评定:止痛药物剂量不变的情况下,按NRS评分法与治疗前相比:①完全缓解(CR):完全无痛,NRS评分减少到0分;②部分缓解(PR):疼痛较前明显减轻,NRS评分减少1/2以上;③轻度缓解(MR):疼痛较治疗前减轻,但仍有明显疼痛,NRS评分减少于1/2;④无效(NR):疼痛与治疗前比无减轻,NRS评分无减少。有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)×100%/总治疗例数。

生活质量(KPS)评分^[3]:采用国际抗癌联盟(UICC)Karnofsky评分(KPS,百分法)。分别观察和记录患者治疗前和治疗后1周、1个月、3个月的KPS评分。记录受试者不良反应与高能聚焦超声刀治疗的相关性。

1.3 统计学方法

应用统计分析软件SPSS17.0对本次研究的结

果进行统计分析,数字评分法(NRS)比较采用组间均数的单因素方差分析,KPS积分评估采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 疼痛缓解情况

治疗后随访至少3个月,最长随访时间589 d。平均疼痛缓解时间0~15 d。其中治疗后1周,22例NR,25例MR,101例PR,60例CR,总缓解率达77.4%;治疗后1个月,23例NR,26例MR,92例PR,62例CR,总缓解率达75.9%;治疗后3个月,40例NR,59例MR,47例PR,48例CR,总缓解率达48.9%(表1)。

2.2 患者NRS评分变化情况

患者治疗后NRS评分较治疗前均有下降(表2)。

表1 高能聚焦超声刀治疗后疼痛缓解情况

时间	无效[n(%)]	轻度缓解[n(%)]	部分缓解[n(%)]	完全缓解[n(%)]	总缓解率(%)
治疗后1周(n=208)	22(10.8)	25(12.0)	101(48.6)	60(28.8)	77.4
治疗后1个月(n=203)	23(11.3)	26(12.8)	92(45.3)	62(30.5)	75.9
治疗后3个月(n=194)	40(20.6)	59(30.4)	47(24.2)	48(24.7)	48.9

表2 患者NRS评分变化情况

时间	例数	NRS评分
治疗前	208	7.93 ± 1.34
治疗后1周	208	2.36 ± 0.22*
治疗后1个月	203	2.87 ± 0.74*
治疗后3个月	194	4.03 ± 0.65*

与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 生活质量(KPS)评分

精神、睡眠、营养状况等较治疗前有所改善,治疗后1个月及3个月KPS评分较治疗前明显改善。治疗前KPS评分60分(含60分)以上患者比例为49.0%,治疗1周后上升至51.0%,治疗1个月及3个月后比例分别为64.5%及58.7%。208例治疗后3个月内死亡14例,死亡原因与高能聚焦超声刀治疗无关(表3)。

表3 高能聚焦超声刀治疗后KPS改善情况

时间	例数	KPS评分				60分以上患者比例
		0~20分	30~50分	60~80分	90~100分	
治疗前	208	0	106	78	24	49.0%
治疗后1周	208	0	102	83	23	51.0%
治疗后1个月	203	0	72	102	29	64.5%*
治疗后3个月	194	0	80	88	26	58.7%*

与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 不良反应分析

治疗后局部皮肤出现硬结23例(11.1%);局部皮肤出现水泡10例(4.8%),经局部涂用烫伤膏后好转;治疗部位烧灼样疼痛26例(12.5%),24 h内缓解19例(9.1%);肢体远端湿冷、出虚汗、心慌8例(3.8%);恶心、呕吐5例(2.4%),停止治疗休息几分钟后缓解,生命指征平稳,考虑和强迫体位时间较长有关。治疗过程中未发生严重的不良事件:如穿

孔,消化道出血,肝脏破裂等。

3 讨论

胰腺癌是一种预后极差的消化道恶性肿瘤,发病率在世界范围逐年升高,病死率居恶性肿瘤中第4位,5年的总生存率仅为2%~3%,手术是唯一的根治方法。由于早期缺乏典型的临床表现,80%~90%以上的胰腺癌就诊时已无法手术切除^[4]。对于无法

手术切除的局部晚期胰腺癌,治疗原则是延长生命、改善症状、提高生存质量^[5]。有文献报道 40%~80% 晚期胰腺癌患者以腹痛为首发症状,几乎所有患者在临终前均有难以缓解的疼痛^[6]。顽固性疼痛是影响胰腺癌患者生活质量的首要原因,镇痛成为当前中晚期胰腺癌患者治疗中至关重要的任务。

胰腺癌疼痛的原因目前尚不太明确,主要原因有以下几个方面^[7]:①癌组织对周围神经的直接浸润;②胰腺周围神经炎症或纤维化;③胰腺的肿物或炎症所致包膜张力增加,刺激感觉神经纤维;④胰头肿块或炎症致胰管内压力增高。胰腺癌的侵袭、转移能力强,特别是神经浸润显著高于其他肿瘤,目前研究多认为疼痛发生主要与胰腺癌的嗜神经特性有关,但具体机制尚不清楚。

目前胰腺癌疼痛治疗包括病因治疗、药物止痛治疗和非药物治疗。病因治疗在此不再赘述。顽固性疼痛患者的止痛治疗,以药物联合手术、介入、神经阻滞术等综合治疗为主,但治疗效果仍不尽人意^[8]。随着时间的推移,病情的进展,疼痛逐渐加重,止痛药物用量需加大,用药间隔要缩短,一旦停药或给药不及时,疼痛常难以忍受。在治疗疼痛的同时也伴随一些难以控制的不良反应如:恶心、呕吐、便秘及嗜睡等,给患者的生活带来不便。非药物治疗中,外科手术及介入治疗为侵入性的治疗,患者需承担术中及术后的风险,如出血、感染及麻醉意外等,并且外科治疗止痛效果有待商榷^[9-10]。疼痛的治疗仍是目前临床上的难题。高能聚焦超声刀(HIFU)是利用超声的组织穿透性和聚焦性,将体外低能量超声波聚集于体内的深部癌肿病灶,通过焦点区高能超声波产生的卡特尔间高温效应和空化效应杀死肿瘤细胞。热疗后可使癌细胞全部坏死,可以改善患者疼痛^[11-12]。HIFU 治疗的优点:①无创性,该治疗为无创治疗,危险性小,适合老年和体质较差的晚期胰腺癌患者;②定位准确、温度可控:治疗结合 B 超定位,治疗的区域、时间、温度可精确控制;③并发症发生率低:由于治疗区域及温度的精确控制,在治疗中可及时调整治疗方案,治疗后并发症发生率低;④可重复性好,疼痛缓解快且持续时间长;⑤治疗原发病,与放化疗联合应用,提高治疗效果。

本研究中对 208 例伴有疼痛的晚期不能手术的胰腺癌患者给予了 HIFU 治疗,每位患者治疗次数不少于 2 次,间隔不小于 48 h。分别观察患者治疗后 1 周、1 个月及 3 个月疼痛缓解和 KPS 评分改善情

况,以及并发症发生情况。观察到治疗后 1 周、1 个月及 3 个月,总缓解率分别为 77.4%、75.9% 和 48.9%。总缓解率与本课题组前期报道相仿^[13],与国内其他报道结果有所差异,究其原因,可能与各类报道选择的样本量较小及选择病例不单纯是胰腺癌患者有关。本研究 208 例均为晚期胰腺癌患者,样本量较大,结果更为可靠。精神、睡眠、营养状况等较治疗前有所改善,治疗后 1 个月及 3 个月 KPS 评分较治疗前明显改善($P < 0.05$)。这一结果也提示,HIFU 治疗可在较短时间内明显改善顽固性疼痛。3 个月后疼痛患者 KPS 评分较治疗前增高($P < 0.05$),说明治疗效果能够维持 3 个月或更长时间,维持时间较长。本组研究中有 23 例(11.1%)患者出现局部皮肤硬结,26 例(12.5%)出现治疗部位烧灼样疼痛,8 例(3.8%)出现肢体远端湿冷、出虚汗、心慌,5 例(2.4%)出现轻度消化道并发症,经对症治疗后,短期内好转。说明 HIFU 治疗并发症较少并且可以控制。

HIFU 治疗在本中心开展十余年来,已经治疗晚期胰腺癌疼痛患者 200 余例,累及次数约 3 000 人次,对于治疗的心得体会有以下几点:①对于不能耐受或不愿意接受有创镇痛手术治疗的患者或者其他镇痛治疗无效或复发的患者,此治疗手段为首选;②能够安全、有效、快速地解除疼痛的症状;③治疗中与放化疗起协同作用,有效控制肿瘤生长。本研究认为 HIFU 是一种安全、有效地治疗晚期胰腺癌疼痛的补充治疗手段,并能有效地改善患者的生存质量,是疼痛综合治疗手段之一,可以在临床上广泛开展。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009 [J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249
- [2] Boeck S, Hinke A, Wilkowski R, et al. Importance of performance status for treatment outcome in advanced pancreatic cancer [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(2): 224-227
- [3] Yates JW, Chalmer B, McKegney FP, et al. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status [J]. Cancer, 1980, 45(8): 2220-2224
- [4] Sima CS, Panageas KS, Schrag D. Cancer screening among patients with advanced cancer [J]. JAMA, 2010, 304(14): 1584-1591
- [5] Hussain D, Khan MR, Azami R, et al. Surgical palliation for unresectable pancreatic carcinoma [J]. J Pak Med Assoc, 2004, 54(12): 601-604
- [6] van Geenen RC, Keyzer-Dekker CM, van Tienhoven G, et al. Pain management of patients with unresectable peri-

pancreatic carcinoma [J]. *World J Surg*, 2002, 26 (6): 715-720

[7] Ceyhan GO, Bergmann F, Kadıhasanoglu M, et al. Pancreatic neuropathy and neuropathic pain—a comprehensive pathomorphological study of 546 cases [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(1): 177-186

[8] Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC, et al. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain; a meta-analysis [J]. *Anesth Analg*, 1995, 80(2): 290-295

[9] Yan BM, Myers RP. Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(2): 430-438

[10] Köninger J, Wente MN, Müller MW, et al. Surgical palliation in patients with pancreatic cancer [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2007, 392(1): 13-21

[11] Xie B, Ling JJ. The efficacy of high-intensity focused ultrasound (HIFU) in advanced pancreatic cancer [J]. *Clin Oncol Cancer Res*, 2008, 5(3): 183-186

[12] Xiong LL, Hwang JH, Huang XB, et al. Early clinical experience using high intensity focused ultrasound for palliation of inoperable pancreatic cancer [J]. *J Pancreas*, 2009, 10(2): 123-129

[13] 王榕生, 穆庆霞, 刘凌翔, 等. 高能聚焦超声热疗合并化疗治疗晚期胰腺癌近期疗效观察 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2003, 23(5): 460-462

[收稿日期] 2012-04-23

(上接至 1706 页)

[11] Valerie K, Povirk LF. Regulation and mechanisms of mammalian double-strand break repair [J]. *Oncogene*, 2003, 22(37): 5792-5812

[12] Difilippantonio MJ, Zhu J, Chen HT, et al. DNA repair protein Ku80 suppresses chromosomal aberrations and malignant transformation [J]. *Nature*, 2000, 404 (6777): 510-514

[13] Gao Y, Ferguson DO, Xie W, et al. Interplay of p53 and DNA-repair protein XRCC4 in tumorigenesis, genomic stability and development [J]. *Nature*, 2000, 404 (6780): 897-900

[14] Frank KM, Sharpless NE, Gao Y, et al. DNA ligase IV deficiency in mice leads to defective neurogenesis and embryonic lethality via the p53 pathway [J]. *Mol Cell*, 2000, 5(6): 993-1002

[15] Chiu CF, Wang CH, Wang CL, et al. A novel single nucleotide polymorphism in XRCC4 gene is associated with gastric cancer susceptibility in Taiwan [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(2): 514-518

[16] Chiu CF, Wang HC, Wang CH, et al. A new single nucleotide polymorphism in XRCC4 gene is associated with breast cancer susceptibility in Taiwanese patients [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(1A): 267-270

[17] 陈星, 樊丽辉, 邱月锋, 等. DNA 双链断裂修复基因 XRCC4 多态性与肺癌易感性的关系 [J]. *肿瘤*, 2010, (10): 852-859

[收稿日期] 2012-03-23