

# 高强度聚焦超声治疗晚期胰腺癌的研究进展

刘畅<sup>1,2,3,4</sup>, 陈庆<sup>1,2,3,4</sup>, 王槐志<sup>1,2,3,4\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学, 重庆

<sup>2</sup>中国科学院重庆绿色智能技术研究院, 重庆

<sup>3</sup>中国科学院大学重庆学院, 重庆

<sup>4</sup>重庆市人民医院肝胆胰脾外科, 重庆

收稿日期: 2023年12月10日; 录用日期: 2024年1月4日; 发布日期: 2024年1月11日

## 摘要

高强度聚焦超声(HIFU)在胰腺癌治疗中的应用受到越来越广泛的关注。利用快速升温至破坏肿瘤细胞水平的超声束, HIFU可以选择性地切除目标病变且极小程度地损伤胰腺周围正常组织。大量研究表明了HIFU治疗的安全性、有效性, 可以单独使用或结合全身放化疗治疗晚期胰腺癌。它能有效缓解胰腺癌相关腹痛, 带来额外的生存获益, 且很少有明显的并发症。本文就HIFU技术进行了简要概述, 描述了其在晚期胰腺癌治疗中的临床应用, 总结了近年来针对HIFU治疗晚期胰腺癌的多项研究, 并讨论了HIFU在晚期胰腺癌应用中的未来展望及挑战。

## 关键词

高强度聚焦超声, 晚期胰腺癌, 生存获益

# Research Progress of High-Intensity Focused Ultrasound in the Treatment of Advanced Pancreatic Cancer

Chang Liu<sup>1,2,3,4</sup>, Qing Chen<sup>1,2,3,4</sup>, Huaizhi Wang<sup>1,2,3,4\*</sup>

<sup>1</sup>Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>Chongqing Institute Green and Intelligent Technology, Chinese Academy of Sciences, Chongqing

<sup>3</sup>Chongqing School, University of Chinese Academy of Sciences, Chongqing

<sup>4</sup>Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Chongqing General Hospital, Chongqing

Received: Dec. 10<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 4<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 11<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

## Abstract

The application of high intensity focused ultrasound (HIFU) in the treatment of pancreatic cancer has attracted more and more attention. HIFU can selectively remove the target lesions and minimally damage the normal tissues around the pancreas by using the ultrasound beam that rapidly heats up to the level of destroying tumor cells. A large number of studies have shown that HIFU is safe and effective in the treatment of advanced pancreatic cancer. HIFU can be used alone or in combination with systemic radiotherapy and chemotherapy. It can effectively alleviate pancreatic cancer related abdominal pain, bring additional survival benefits, and rarely have obvious complications. This paper gives a brief overview of HIFU, describes its clinical application in the treatment of advanced pancreatic cancer, summarizes a number of studies on HIFU in the treatment of advanced pancreatic cancer in recent years, and discusses the future prospects and challenges of HIFU in the application of advanced pancreatic cancer.

## Keywords

High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU), Advanced Pancreatic Cancer, Survival Benefit

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

胰腺癌是一种常见的消化系统肿瘤，有着发病隐匿、早期诊断困难、恶性程度高、预后差等特点，大多数胰腺癌病例发现时已是晚期，只有 15%~20% 的患者可以接受根治性手术，在接受手术治疗的患者中，5 年生存率仅为 20% [1]；在无法行手术治疗的患者中，5 年生存率 < 1% [2]。目前无法根治性切除的晚期胰腺癌的标准治疗包括化学疗法、放射疗法或两者的组合，但这些患者的 5 年生存率 < 5%。对此，近年来也陆续提出了热消融和非热消融技术，包括射频消融、微波消融、高强度聚焦超声、冷冻消融、不可逆电穿孔和图像引导经皮消融[3]。

其中，高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)作为实体恶性肿瘤手术治疗的替代手段受到越来越广泛的关注，其可以通过热效应、机械效应等作用消融包括前列腺、肝、肾、胰腺肿瘤等不同实体瘤[4]。HIFU 是一种利用高强度超声聚焦于病灶而达到无创消融的技术，与手术治疗相比具有侵入性小、安全性高、可重复等优点[5]。中国重庆于 2000 年首次成功进行 HIFU 消融治疗晚期胰腺癌[6]，其临床结果令人鼓舞。如今许多临床研究表明，HIFU 单独或联合其他治疗方式应用于晚期胰腺癌治疗中，有着缓解癌性疼痛、减小肿瘤体积、延长生存时间、调节抗肿瘤免疫等优势[7]。本文就 HIFU 近年来在晚期胰腺癌治疗中的研究进展作一综述，以为临床开展晚期胰腺癌的 HIFU 治疗提供参考。

## 2. HIFU 治疗的基本原理

### 2.1. 热效应

利用高强度超声使靶区内的温度快速升高至 55℃ 到 100℃，导致靶区内肿瘤细胞的蛋白质凝固性坏死，肿瘤组织发生坏死、液化及纤维化，而病灶边界处存在的温度梯度使目标肿瘤组织与正常组织之间

出现明显分解,从而实现手术切除目的[8]。在大多数 HIFU 治疗的应用中,目标是诱导肿瘤细胞因热损伤而坏死。然而,一些研究报道 HIFU 还可以通过高温诱导肿瘤细胞凋亡,即亚致死性热损伤:在低于热坏死的热剂量下,肿瘤细胞的细胞核产生自我破坏、释放各种细胞因子,从而导致细胞凋亡[9]。在不同温度的热效应下,肿瘤血管的结构和功能发生损伤性变化,导致其血流减少、血栓形成、营养及氧气缺乏,从而增强对肿瘤组织的破坏[10]。

## 2.2. 机械效应

超声波通过肿瘤组织传播时,可引起组织各层的相对位移和流体的定向运动或微流,由微流产生的高剪切力会对细胞膜造成瞬时损伤,导致细胞内蛋白质变性、DNA 等大分子降解,从而引起肿瘤组织损伤坏死[11]。

## 2.3. 空化效应

即高强度声脉冲在声场中传播时,存在于亚细胞器中的小气态核和组织中的液体迅速膨胀、收缩继而破裂,在破裂过程中,声压、剪切应力以及随后的高温会导致靶组织的局部破坏[12]。此外,空化效应还可以暂时改变细胞形态,导致膜蛋白及离子通道功能障碍,从而改变神经元的兴奋性和动作电位的传导,通过神经调节中枢或周围神经系统中的有害刺激来缓解疼痛[13]。

## 2.4. 生物学效应

一些研究表明, HIFU 治疗可以通过激活炎症细胞诱导细胞因子产生,例如刺激 Kupffer 细胞分泌白细胞介素-1 (IL-1)和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )增加、循环中的干扰素-c (IFN-c)水平和血管内皮生长因子 (VEGF)水平升高[14]。这些细胞因子具有体内抗肿瘤活性并可增加肿瘤细胞的凋亡,同时它们可能具有直接的细胞毒性作用,例如诱导肿瘤内皮损伤和使肿瘤细胞对热效应引起的损伤更敏感[15]。而且经 HIFU 治疗后,患者的免疫系统可能对肿瘤细胞更敏感,这可能有助于防止治疗前抗肿瘤免疫功能障碍的癌症患者局部复发[16]。

## 3. HIFU 治疗应用于胰腺癌的优势

近年来,我国在临床应用中积累了近万次 HIFU 消融治疗恶性肿瘤的经验,而胰腺癌,尤其是晚期胰腺癌治疗,已逐渐被认为是 HIFU 治疗的最佳适应证之一。同时, HIFU 技术契合了胰腺癌的特点,展现出其独特优势:1) HIFU 治疗不需要穿刺,不会造成肿瘤的血行播散,且 HIFU 的能量不会对直径大于 0.2 mm 的血管产生影响,避免了手术切除时可能发生的出血事件[17];2) 胰腺位于腹膜后,其他微创手段(如射频消融术等)较难达到病灶,且胰腺不会随着呼吸运动而移动,有利于 HIFU 定位和实时监测[18];3) 大多数胰腺肿瘤缺乏血液供应,这会减弱化疗药物的作用[19]。同时,因其纤维成分多,利于能量沉积,避免了 HIFU 治疗过程中的热量损失,从而迅速达到目标温度破坏肿瘤组织;4) HIFU 治疗可以在患者完全清醒或轻度麻醉下进行,其无创性和安全性保证了胰腺癌患者接受治疗的可持续性和可重复性,对于一般情况差、无法耐受手术的患者,也可通过 HIFU 行局部治疗。另外,大量临床研究证实了 HIFU 治疗作为一种无创局部治疗胰腺癌手段有着广阔的应用前景,并能有效缓解癌性疼痛、减小肿瘤体积、延长生存时间以及调节抗肿瘤免疫。

### 3.1. 缓解癌性疼痛

近 80% 的胰腺癌患者有着严重的腹部或背部疼痛,严重影响他们的生活质量[20]。其治疗措施包括阿片类药物镇痛或腹腔神经丛阻滞,但经常使用阿片类镇痛剂可能导致耐药性、成瘾性及药效降低等副

作用, 而经皮腹腔神经丛阻滞对疼痛控制的长期效果有限[21]。从姑息治疗的角度来看, 迫切需要新的替代疗法来镇痛。而 HIFU 治疗可以使胰腺癌组织纤维化和体积缩小, 可以减轻肿瘤对附近神经的压迫及恶性浸润从而减轻疼痛, 并且组织加热会破坏损伤性神经纤维并降低其密度, 导致局部去神经化而缓解疼痛[22]。在 H.M. Strunk [23]等的研究中, 15 名胰腺癌患者接受 HIFU 治疗后, 其中 80% 的患者( $n = 12$ )在治疗后 24~48 小时内疼痛明显减轻, 并且对于 10 名在 HIFU 治疗之前需要每天长期服药来控制疼痛的患者, 他们的药物剂量在干预后减少了至少一半, 2 名患者甚至可以完全停用阿片类镇痛药。而在其他类似研究中的结果显示, 经 HIFU 治疗的 85% 的患者获得了早期而持久的疼痛缓解, 镇痛效果持续时间可达几个月, 并且可以减少止痛药的使用[24] [25]。

### 3.2. 减小肿瘤体积

大量临床实践发现, HIFU 治疗胰腺癌后, 肿瘤体积虽不能立即缩小, 但肿瘤病灶内血供减少、肿瘤细胞缺血坏死, 肿瘤组织仍可逐渐缩小。Marinova [7]等研究中 13 名胰腺癌患者接受了 HIFU 治疗, 治疗 6 周后平均肿瘤体积缩小 34.2%, 3 个月后平均肿瘤体积缩小 63.9%。H.M. Strunk [23]等使用 HIFU 治疗了 15 例局部晚期不可手术胰腺癌的患者, 对比增强成像显示治疗的肿瘤区域血管减少, 3 个月后肿瘤平均体积减少 63.8%。Wang [26]等回顾性分析了 46 例晚期胰腺癌患者(III 期 18 例, IV 期 28 例)经 HIFU 治疗后的临床获益, 其中 MR 增强图像显示 38 例患者的肿瘤病灶消融达到 90%~100%。由此可见, HIFU 能够有效实现胰腺癌的局部消融, 控制肿瘤生长, 减轻肿瘤负荷。

### 3.3. 延长生存时间

除了局部肿瘤控制和减少癌性疼痛外, HIFU 治疗还可有效延长患者的无进展生存期和总生存期。在 Vidal [27]等研究的病例系列中, 用 HIFU 治疗的晚期胰腺癌患者, 观察到中位生存期达到了 13 个月。Wang [28]等随访了 HIFU 治疗的 40 例晚期胰腺癌患者(III 期 13 例; IV 期 27 例), 经 HIFU 治疗后所有患者的中位总生存期为 8 个月, 6 个月和 1 年生存率分别为 58.8% 和 30.1%, 且随访期间未观察到严重并发症。另外一些研究报告的中位生存期为 6 至 11 个月, 中位进展时间为 5 至 8.4 个月, HIFU 治疗后的一年生存率达到 30.8 至 42% [29] [30]。因此, 对于失去手术机会的晚期胰腺癌患者, HIFU 提供了一种有效、安全的治疗方式, 为延长生存时间提供了新的希望, 有望未来作为晚期胰腺癌的姑息性治疗手段, 在临床实践中得到更多应用。

### 3.4. 调节抗肿瘤免疫

胰腺癌患者预后不良的一个重要原因是其致密的纤维化间质, 占肿瘤总质量的 90%, 这增加了肿瘤中的间质压力, 使血管系统塌陷, 并减少了药物和效应免疫细胞的渗透[31]。胰腺癌通常被认为是免疫学上的“冷肿瘤”, 在抗肿瘤免疫中, NK 细胞、 $CD4^+T$  和  $CD8^+T$  细胞等免疫细胞可显著影响胰腺癌患者的生存率[32]。越来越多的动物研究表明, HIFU 治疗后产生大量肿瘤碎片导致肿瘤抗原暴露并刺激抗肿瘤细胞因子产生, 调节宿主抗肿瘤免疫。Yang 等[33]使用 HIFU 治疗植入小鼠体内的 C1300 神经母细胞瘤, 然后再次激发相同的肿瘤细胞。与对照组相比, 在经 HIFU 治疗的小鼠中观察到再植入肿瘤的生长明显减慢, 小鼠的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)和激活的肿瘤特异性 CTLs 的数量显著增加。这表明 HIFU 治疗可激活肿瘤特异性 T 淋巴细胞, 从而在小鼠中诱导抗肿瘤细胞免疫。使用小鼠肝细胞癌模型, Zhang 等[34]证明, 由 HIFU 诱导的剩余肿瘤碎片可能具有免疫原性, 可作为一种有效的疫苗来引发肿瘤特异性免疫反应, 包括诱导 CTL 细胞毒活性、增强树突状细胞(DC)的激活。此外, HIFU 可以上调热休克蛋白 70 (HSP70)的体内外分子表达, 这些分子伴侣可以增强肿瘤细胞的免疫原性, 从而产生有效的细胞免疫



反应[35]。Wu 等[36]观察了 16 例实体恶性肿瘤患者在 HIFU 治疗前后循环 NK、T 淋巴细胞和亚群的变化。结果表明, HIFU 治疗后, CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的数量( $p < 0.01$ )和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ( $p < 0.05$ )显著增加, 患者外周血中的血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子(TGF)等免疫抑制因子水平显著降低, 提示 HIFU 可以减轻肿瘤诱导的免疫抑制, 并更新宿主抗肿瘤免疫。

## 4. HIFU 治疗应用于胰腺癌的不足

### 4.1. 并发症

尽管 HIFU 被认为是一种低风险手术, 与其他疗法相比副作用很少, 但仍有各种 HIFU 相关并发症发生。包括与邻近器官或超声束路径的热损伤, 如皮肤烧伤和肠道或神经损伤, 这些可能与靶区附近敏感结构的过度加热及靶病变较浅区域不必要的深度穿透有关[37]。在一项研究报告中, 1717 名患者中有 3.1% 出现了皮肤烧伤和皮下组织硬结, 其他相关问题包括胰腺炎(1.9%)和糖尿病(1.3%)、黄疸加重(0.6%)、出血(0.1%)、肠系膜上动脉闭塞(0.06%)、肝脓肿(0.06%)、脂肪泻(0.8%)、胃肠功能障碍(0.8%)和椎体损伤(0.1%) [38]。随着 HIFU 治疗技术的不断完善成熟, 严重并发症越来越少见; 并且, 系统规范的诊疗及护理方案也给患者带来了安全保障。

### 4.2. 局限性

HIFU 的主要局限性主要与超声成像引导有关, 比如声影、混响、折射和其他声学伪影。因胰腺为腹膜后器官, 胃肠道气体影响超声定位和治疗精确性, 为了减少声影伪影, HIFU 治疗前通常需要进行充分的肠道准备以减少气泡及特定的无渣饮食, 这也造成其成本高和治疗时间长[4]。另外, 由于胰腺周围有胃肠、大血管等重要组织脏器, 为了避免损伤, 单纯的 HIFU 治疗只能在安全范围内对胰腺肿瘤进行部分消融, 有时难以做到完全覆盖治疗, 导致肿瘤消融不彻底[39]。故目前单纯 HIFU 治疗仅作为局部胰腺癌的姑息性治疗手段, 存在一定局限性。

## 5. HIFU 单独应用于胰腺癌

目前已有大量 HIFU 单独治疗胰腺癌的临床报道, 其共同点是: HIFU 治疗是一种有效、安全、微创的胰腺癌治疗方法, 可以改善患者生活质量、缓解胰腺癌症状。Marinova [40]等对 50 例晚期胰腺癌患者进行了 HIFU 治疗, 胰腺癌引起的腹痛在 84% 的患者中得到显著缓解, 治疗 6 周后肿瘤体积缩小( $37.8 \pm 18.1\%$ ), 治疗 6 个月后缩小( $57.9 \pm 25.9\%$ ), 干预后中位总生存期和无进展生存期分别为 8.3 个月和 6.8 个月。而在 Marinova [29]等的另一项研究中 80 例晚期胰腺癌患者接受了 HIFU 治疗, 对其进行疗效评价显示, HIFU 治疗后 3 个月及 6 个月后的患者整体健康状况显著改善( $p = 0.02$ ), 主要症状如疼痛(6 个月时  $p = 0.04$ )、疲劳(3 个月时  $p = 0.03$ , 6 个月时  $p = 0.01$ )和食欲不振(6 个月时  $p = 0.01$ ), 可以有效显著地缓解疼痛( $p < 0.001$ )。Orsi [41]等报道了 6 例不可切除胰腺癌患者使用 HIFU 的初步经验。经治疗后, 其中 5 例 PET/CT 图像显示胰腺肿瘤完全消融, 所有患者均得到疼痛缓解, 中位生存期为 7 个月, 1 年和 2 年生存率分别为 42.9% 和 21.4%。并在 9 个月的随访中实现了局部疾病控制和症状缓解, 没有任何并发症。上述研究均提示单独 HIFU 治疗对于晚期胰腺癌具有独特优势, 可以延长患者的生存期及提高生活质量, 并且能够重复进行治疗。

## 6. HIFU 联合化疗应用于胰腺癌

目前化疗是不可切除的晚期胰腺癌患者的首选方法, mFOLFIRINOX 方案(5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康和奥沙利铂)、吉西他滨、吉西他滨 + 白蛋白结合型紫杉醇等方案已成为胰腺癌治疗的主要手

段,可有效提高生存时间[42],但1年生存率仅为约18%~20%,5年生存率 < 10% [43]。胰腺肿瘤组织周围间质增生显著,其坚硬的纤维化“外壳”限制了化疗药物渗入[44]。此外,一项研究表明,单独化疗对缓解疼痛不是很有效,并会导致严重的不良反应,如骨髓抑制及消化道反应[45]。因此单独化疗对晚期胰腺癌的治疗仍有不足,而 HIFU 联合化疗应用于胰腺癌治疗的临床研究得以广泛开展。最近的研究表明,HIFU 可能与化疗具有协同作用,其增强化疗疗效的机制有以下几种可能:在 HIFU 的热效应和机械效应下,使对化疗药物不敏感的肿瘤细胞的细胞膜通透性增加,提高细胞代谢并增强化疗药物的细胞毒性;热消融减少了癌细胞的数量,导致循环中癌细胞诱导的免疫抑制因子减少[46];肿瘤细胞的机械诱导损伤会导致抗原释放,从而促进癌症特异性免疫反应[47]。Lv [48]等得出研究结论,HIFU 联合化疗组的疼痛缓解率(65.2% vs 31.8%)和生存率(73.9% vs 40.9%,  $p < 0.05$ )较单独化疗组显著提高。Li [49]等人报告了类似的结果,包括联合治疗组有着明显更长的总生存期(10.3 个月 vs 6.6 个月)、无进展生存期(5.1 个月 vs 2.3 个月),及更显著的客观肿瘤反应(26.2% vs 8.5%)和疼痛缓解率(57% vs 20%)。Tao [50]等对 47 例接受 HIFU 联合 Gemox 治疗的胰腺癌患者进行了回顾性分析,结果显示疾病控制率(DCR)为 76.3%、临床获益率(CBR)为 68.4%,中位总生存期(OS)为 12.5 个月,6 个月和 12 个月的 OS 率分别为 82.13% 和 59.34%。Atsushi [51]等比较了单纯化疗和 HIFU 联合化疗对晚期胰腺癌的疗效,在 176 例 PC 患者中,89 例为 III 期,87 例为 IV 期。肿瘤完全消融率为 90.3%,症状缓解率为 66.7%。HIFU 联合化疗与单纯化疗的中位生存时间分别为 648 天和 288 天( $p < 0.001$ )。与单纯化疗相比,HIFU 联合化疗可明显延长患者的预后 HIFU 联合化疗可增强化疗疗效,其高安全性也为晚期胰腺癌患者提供了更多治疗选择。然而目前的研究数据仍不足以推动 HIFU 联合化疗在临床中的大量应用,未来应进行更大样本量的前瞻性研究,以进一步明确和完善 HIFU 与化疗联合治疗在胰腺癌中的应用。

## 7. HIFU 联合放疗应用于胰腺癌

一方面,由于胰周器官(例如十二指肠、肝、胃)对放射的耐受性较差,无法以足够的放射剂量作用于胰腺癌组织,因此对单独放疗在胰腺癌的治疗中受到限制,不建议单独使用[52];另一方面,HIFU 可以大幅降低肿瘤负荷,但可能会在肿瘤周围留下少量残留物,从而导致复发或转移,联合放射治疗可有效解决这一问题。因此,HIFU 与放疗相结合能否提供最佳治疗效果需要进一步研究。Zhou [53]等研究认为,放疗联合 HIFU 具有协同作用,HIFU 焦点外的热量可以起到热疗的作用,能够在一定程度上抑制肿瘤血管的生长,导致肿瘤细胞损伤和缺氧,增加细胞毒性,提高放射治疗的敏感性。此外,被杀灭的肿瘤细胞还可以起到原位瘤苗的作用刺激机体免疫功能。并回顾性分析了 197 例 HIFU 联合放疗及 3022 例单纯 HIFU 治疗晚期胰腺癌的病例,研究结果提示在疼痛缓解率(65.91% vs 29.65%)、完全缓解率(27.84% vs 3.76%)、部分缓解率(38.07% vs 25.89%)方面,联合组明显高于单纯组。Yu Jiang Li [54]等让 16 名 LAPC 患者在 HIFU 治疗 1 周后开始接受 HIFU 联合放疗,发现癌性疼痛得到明显缓解,血清 CA-199 水平从 102.1 U/ml 降至 60.8 U/ml,中位总生存期达到 14 个月。结果提示 HIFU 与放疗相结合具有治疗简单、PR 率较高、生存期延长等明显优势,在不良反应方面,联合治疗减少了外照射剂量,放疗相关并发症减少,而与放化疗相比,毒性和治疗周期大大降低。对于无法手术治疗的晚期胰腺癌患者,放疗与 HIFU 具有协同增效作用,二者联合使用为近期控制病灶进展、改善患者的生存质量提供了更有效的治疗手段。

## 8. HIFU 联合免疫治疗应用于胰腺癌

近年来,HIFU 在诱导宿主免疫反应、抑制肿瘤活性和下调肿瘤标志物方面的作用引起了人们的关注。研究表明,HIFU 不仅可直接破坏肿瘤组织,还能刺激机体释放肿瘤抗原、激活免疫反应并缓解肿瘤相关免疫抑制、控制肿瘤微转移,为胰腺癌的免疫治疗提供了新的希望。Wu 等[36]利用 HIFU 治疗 16 例实体

恶性肿瘤患者，发现患者循环中 CD4<sup>+</sup>T 细胞及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 细胞比值显著增加；该课题组研究还发现 HIFU 治疗后肿瘤抗原能诱导 DC 成熟，致敏 DC 能够刺激脾淋巴细胞增殖，增强 CTL 及 NK 细胞的细胞毒作用及分泌能力[55]。Zhou 等[56]针对 15 例实体恶性肿瘤患者的研究结果显示，接受 HIFU 治疗后患者血清血管内皮生长因子、转录生长因子- $\beta$ 1 和  $\beta$ 2 的水平显著下降，表明 HIFU 治疗有利于减轻免疫抑制，恢复抗肿瘤免疫。钟国成等[57]利用 HIFU 联合树突状细胞 - 细胞因子杀伤细胞过继免疫治疗胰腺癌患者，证明该疗法能改善患者的生活质量、降低肿瘤标志物水平、延长生存时间等，是一种有效的胰腺癌治疗手段。目前已有大量研究数据表明 HIFU 治疗后能激发机体产生特异性免疫作用，但关于 HIFU 的免疫相关研究尚处在早期阶段，仍需要未来更多的研究探讨评估 HIFU 联合免疫治疗在未来胰腺癌治疗中的可行性。

## 9. HIFU 治疗胰腺癌的展望与不足

HIFU 是不可切除胰腺癌的新兴疗法，其高安全性、无创性等独特优势为老年、体弱患者、合并症患者以及对常规治疗不耐受的患者提供了更多选择。大量临床研究对其进行了技术安全性和可行性评估，临床结果表明 HIFU 治疗是安全有效、可重复的胰腺癌治疗方法。与放射治疗和微创热消融方法相比，HIFU 直接引起的并发症发生率相对较低，轻度并发症包括腹痛、恶心呕吐、皮肤灼伤和皮下脂肪硬化。但是，如果靶区肿瘤离十二指肠和胆管太近，则应考虑 HIFU 极大增加肠穿孔和胆漏的风险。目前应用 HIFU 治疗的肿瘤组织与相邻正常组织之间没有确切的安全距离，因此需要在动物模型中进一步研究。此外，目前对 HIFU 治疗剂量尚无统一标准，其联合其他治疗的可行性及安全性仍缺乏大规模、多中心临床数据分析结果。总之，HIFU 可以安全有效地单独或联合其他方法应用于胰腺癌治疗，缩小肿瘤体积、缓解癌症相关疼痛、显著提高生活质量，具有进一步临床研究和技术改进的巨大潜力。然而，仍需要进行大规模、前瞻性、多中心的随机临床试验来评估 HIFU 治疗的长期疗效及安全性，并确定该技术在胰腺癌应用中的未来作用。

## 参考文献

- [1] Leowattana, W., Leowattana, P. and Leowattana, T. (2023) Systemic Treatment for Advanced Pancreatic Cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **15**, 1691-1705. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i10.1691>
- [2] Wei, K. and Hackert, T. (2021) Surgical Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers*, **13**, Article No. 1971. <https://doi.org/10.3390/cancers13081971>
- [3] Linecker, M., Pfammatter, T., Kambakamba, P. and DeOliveira, M.L. (2016) Ablation Strategies for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Digestive Surgery*, **33**, 351-359. <https://doi.org/10.1159/000445021>
- [4] Varano, G., Mauri, G., Della Vigna, P., et al. (2019) High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Pancreatic Cancer. *Digestive Disease Interventions*, **3**, 243-252. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693407>
- [5] Zhong, Q., Yang, M.J., Hu, Y., Jiang, L., et al. (2022) Factors Influencing Treatment Decisions in HIFU Treatment of Adenomyosis: A Retrospective Study. *Frontiers in Surgery*, **9**, Article ID: 941368. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.941368>
- [6] Wu, F., Wang, Z.B., Zhu, H., Chen, W.Z., et al. (2005) Feasibility of US-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Treatment in Patients with Advanced Pancreatic Cancer: Initial Experience. *Radiology*, **236**, 1034-1040. <https://doi.org/10.1148/radiol.2362041105>
- [7] Marinova, M., Rauch, M., Mücke, M., Rolke, R., et al. (2016) High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Pancreatic Carcinoma: Evaluation of Feasibility, Reduction of Tumour Volume and Pain Intensity. *European Radiology*, **26**, 4047-4056. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4239-0>
- [8] Khokhlova, T.D. and Hwang, J.H. (2016) HIFU for Palliative Treatment of Pancreatic Cancer. In: Escoffre, J.-M. and Bouakaz, A., Eds., *Therapeutic Ultrasound*, Springer, Berlin, 83-95. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-22536-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22536-4_5)
- [9] Lambin, T., Lafon, C., Drainville, R.A., Pioche, M. and Prat, F. (2022) Locoregional Therapies and Their Effects on the Tumoral Microenvironment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 1288-1303. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i13.1288>

- [10] Horsman, M.R. (2006) Tissue Physiology and the Response to Heat. *International Journal of Hyperthermia*, **22**, 197-203. <https://doi.org/10.1080/02656730600689066>
- [11] Mauri, G., Nicosia, L., Xu, Z., Di Pietro, S., Monfardini, L., et al. (2018) Focused Ultrasound: Tumour Ablation and Its Potential to Enhance Immunological Therapy to Cancer. *The British Journal of Radiology*, **91**, Article ID: 20170641. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170641>
- [12] Zhou, Y.-F. (2011) High Intensity Focused Ultrasound in Clinical Tumor Ablation. *World Journal of Clinical Oncology*, **2**, 8-27. <https://doi.org/10.5306/wjco.v2.i1.8>
- [13] Van den Bijgaart, R.J.E., Mekers, V.E., Schuurmans, F., et al. (2022) Mechanical High-Intensity Focused Ultrasound Creates Unique Tumor Debris Enhancing Dendritic Cell-Induced T Cell Activation. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1038347. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1038347>
- [14] Yang, Y., Shi, X.Q., Chen, G., Zhou, X.N. and Qian, L.X. (2022) Contrast-Enhanced Ultrasound for Evaluating Response to Pulsed-Wave High-Intensity Focused Ultrasound Therapy in Advanced Pancreatic Cancer. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **81**, 57-67. <https://doi.org/10.3233/CH-211342>
- [15] Qu, S., Worlikar, T., Felsted, A.E., et al. (2020) Non-Thermal Histotripsy Tumor Ablation Promotes Abscopal Immune Responses That Enhance Cancer Immunotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **8**, e000200. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000200>
- [16] Thudium, M., Bette, B., Tonguc, T., et al. (2020) Multidisciplinary Management and Outcome in Pancreatic Cancer Patients Treated with High-Intensity Focused Ultrasound. *International Journal of Hyperthermia*, **37**, 456-462. <https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1762006>
- [17] Bing, F., Vappou, J., de Mathelin, M. and Gangi, A. (2018) Targetability of Osteoid Osteomas and Bone Metastases by MR-Guided High Intensity Focused Ultrasound (MRgHIFU). *International Journal of Hyperthermia*, **35**, 471-479. <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1508758>
- [18] Ferrer, J., Molina, V., Rull, R., et al. (2017) Pancreas Transplantation: Advantages of a Retroperitoneal Graft Position. *Cirugía Española (English Edition)*, **95**, 513-520. <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2017.05.012>
- [19] Liszka, L., Pająk, J. and Golka, D. (2014) Serous Neoplasms of the Pancreas Share Many, but Not All Aspects of Their Microvascular and Angiogenic Profile with Low-Grade Clear Cell Renal Cell Carcinomas. *Pathology-Research and Practice*, **210**, 901-908. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.06.033>
- [20] Fergadi, M.P., Magouliotis, D.E., Rountas, C., et al. (2022) A Meta-Analysis Evaluating the Role of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) as a Fourth Treatment Modality for Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Abdominal Radiology*, **47**, 254-264. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03334-y>
- [21] 王德忱. 高强度超声聚焦缓解胰腺癌疼痛的临床效果观察[J]. 中国医疗器械信息, 2023, 29(7): 98-100.
- [22] Dababou, S., Marrochio, C., Scipione, R., et al. (2018) High-Intensity Focused Ultrasound for Pain Management in Patients with Cancer. *Radiographics*, **38**, 603-623. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170129>
- [23] Strunk, H.M., Henseler, J., Rauch, M., et al. (2016) Clinical Use of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Tumor and Pain Reduction in Advanced Pancreatic Cancer. *Rofo*, **188**, 662-670. <https://doi.org/10.1055/s-0042-105517>
- [24] Dababou, S., Marrochio, C., Rosenberg, J., et al. (2017) A Meta-Analysis of Palliative Treatment of Pancreatic Cancer with High Intensity Focused Ultrasound. *Journal of Therapeutic Ultrasound*, **5**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s40349-017-0080-4>
- [25] Anzidei, M., Marincola, B.C., Bezzi, M., et al. (2014) Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Treatment of Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Preliminary Experience for Pain Palliation and Local Tumor Control. *Investigative Radiology*, **49**, 759-765. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000080>
- [26] Wang, K., Zhu, H., Meng, Z., et al. (2013) Safety Evaluation of High-Intensity Focused Ultrasound in Patients with Pancreatic Cancer. *Oncology Research and Treatment*, **36**, 88-92. <https://doi.org/10.1159/000348530>
- [27] Vidal-Jove, J., Perich, E. and Del Castillo, M.A. (2015) Ultrasound Guided High Intensity Focused Ultrasound for Malignant Tumors: The Spanish Experience of Survival Advantage in Stage III and IV Pancreatic Cancer. *Ultrasonics Sonochemistry*, **27**, 703-706. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2015.05.026>
- [28] Wang, K., Chen, Z., Meng, Z., et al. (2011) Analgesic Effect of High Intensity Focused Ultrasound Therapy for Unresectable Pancreatic Cancer. *International Journal of Hyperthermia*, **27**, 101-107. <https://doi.org/10.3109/02656736.2010.525588>
- [29] Marinova, M., Feradova, H., Gonzalez-Carmona, M.A., et al. (2021) Improving Quality of Life in Pancreatic Cancer Patients Following High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) in Two European Centers. *European Radiology*, **31**, 5818-5829. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07682-z>
- [30] Ning, Z., Xie, J., Chen, Q., et al. (2019) HIFU Is Safe, Effective, and Feasible in Pancreatic Cancer Patients: A Monocentric Retrospective Study among 523 Patients. *Oncotargets and Therapy*, **12**, 1021-1029.



- <https://doi.org/10.2147/OTT.S185424>
- [31] Mouratidis, P.X. and Ter Haar, G. (2022) Latest Advances in the Use of Therapeutic Focused Ultrasound in the Treatment of Pancreatic Cancer. *Cancers*, **14**, Article No. 638. <https://doi.org/10.3390/cancers14030638>
- [32] Karamitopoulou, E. (2019) Tumour Microenvironment of Pancreatic Cancer: Immune Landscape Is Dictated by Molecular and Histopathological Features. *British Journal of Cancer*, **121**, 5-14. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0479-5>
- [33] Yang, R., Reilly, C.R., Rescorla, F.J., et al. (1992) Effects of High-Intensity Focused Ultrasound in the Treatment of Experimental Neuroblastoma. *Journal of Pediatric Surgery*, **27**, 246-251. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(92\)90321-W](https://doi.org/10.1016/0022-3468(92)90321-W)
- [34] Zhang, Y., Deng, J., Feng, J. and Wu, F. (2010) Enhancement of Antitumor Vaccine in Ablated Hepatocellular Carcinoma by High-Intensity Focused Ultrasound. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, **16**, 3584-3591. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i28.3584>
- [35] De Jonge, K., Ebering, A., Nassiri, S., et al. (2019) Circulating CD56<sup>bright</sup> NK Cells Inversely Correlate with Survival of Melanoma Patients. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 4487. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40933-8>
- [36] Wu, F., Wang, Z.B., Lu, P., et al. (2004) Activated Anti-Tumor Immunity in Cancer Patients after High Intensity Focused Ultrasound Ablation. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **30**, 1217-1222. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2004.08.003>
- [37] Dimitrov, D., Stanislavova, N., Yotsov, T. and Zhou, K. (2020) Recurrent Pancreatic Cancer Patient Treated by Chemotherapy and Focused Ultrasound Surgery. A Case Report. *Medical Ultrasonography*, **22**, 247-249. <https://doi.org/10.11152/mu-2031>
- [38] Yu, T. and Luo, J. (2011) Adverse Events of Extracorporeal Ultrasound-Guided High Intensity Focused Ultrasound Therapy. *PLOS ONE*, **6**, e26110. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026110>
- [39] Guo, X., Zhu, H., Zhou, K., et al. (2020) Effects of High-Intensity Focused Ultrasound Treatment on Peripancreatic Arterial and Venous Blood Vessels in Pancreatic Cancer. *Oncology Letters*, **19**, 3839-3850. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11511>
- [40] Marinova, M., Huxold, H.C., Henseler, J., et al. (2019) Clinical Effectiveness and Potential Survival Benefit of US-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Therapy in Patients with Advanced-Stage Pancreatic Cancer. *European Journal of Ultrasound*, **40**, 625-637. <https://doi.org/10.1055/a-0591-3386>
- [41] Orsi, F., Zhang, L., Arnone, P., et al. (2010) High-Intensity Focused Ultrasound Ablation: Effective and Safe Therapy for Solid Tumors in Difficult Locations. *American Journal of Roentgenology*, **195**, W245-W252. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3321>
- [42] Zhou, B., He, N., Hong, J., et al. (2021) HIFU for the Treatment of Gastric Cancer with Liver Metastases with Unsuitable Indications for Hepatectomy and Radiofrequency Ablation: A Prospective and Propensity Score-Matched Study. *BMC Surgery*, **21**, Article No. 308. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01307-y>
- [43] Dong, S., Zhong, A., Zhu, H., Wang, K., Cheng, C.S. and Meng, Z. (2023) Sequential High-Intensity Focused Ultrasound Treatment Combined with Chemotherapy for Inoperable Pancreatic Cancer: A Retrospective Analysis for Prognostic Factors and Survival Outcomes. *International Journal of Hyperthermia*, **40**, 2278417. <https://doi.org/10.1080/02656736.2023.2278417>
- [44] 卓萌, 焦锋, 王理伟. 胰腺癌微环境治疗策略的进展与思考[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(6): 271-276.
- [45] Ghosn, M., Farhat, F., Kattan, J., et al. (2007) FOLFOX-6 Combination as the First-Line Treatment of Locally Advanced and/or Metastatic Pancreatic Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*, **30**, 15-20. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000235997.18657.a6>
- [46] Qu, X., Azuma, T. and Takagi, S. (2022) Localized Motion Imaging for Monitoring HIFU Therapy: Comparison of Modulating Frequencies and Utilization of Square Modulating Wave. *Ultrasonics*, **120**, Article ID: 106658. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2021.106658>
- [47] Liang, H., Tang, J. and Halliwell, M. (2010) Sonoporation, Drug Delivery, and Gene Therapy. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, **224**, 343-361. <https://doi.org/10.1243/09544119JEIM565>
- [48] Lv, W., Yan, T., Wang, G., et al. (2016) High-Intensity Focused Ultrasound Therapy in Combination with Gemcitabine for Unresectable Pancreatic Carcinoma. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **12**, 687-691. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S90567>
- [49] Li, X., Wang, K., Zheng, L. and Meng, Z. (2016) Retrospective Analysis of High Intensity Focused Ultrasound Combined with S-1 in the Treatment of Metastatic Pancreatic Cancer after Failure of Gemcitabine. *American Journal of Cancer Research*, **6**, 84-90.

- 
- [50] Tao, S.F., Gu, W.H., Gu, J.C., *et al.* (2019) A Retrospective Case Series of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) in Combination with Gemcitabine and Oxaliplatin (Gemox) on Treating Elderly Middle and Advanced Pancreatic Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 9735-9745. <https://doi.org/10.2147/OTT.S220299>
- [51] Sofuni, A., Asai, Y., Tsuchiya, T., *et al.* (2021) Novel Therapeutic Method for Unresectable Pancreatic Cancer—The Impact of the Long-Term Research in Therapeutic Effect of High-Intensity Focused Ultrasound (Hifu) Therapy. *Current Oncology*, **28**, 4845-4861. <https://doi.org/10.3390/curroncol28060409>
- [52] Johung, K., Saif, M.W. and Chang, B.W. (2012) Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer: The Role of Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **82**, 508-518. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.08.008>
- [53] Zhou, Y. (2014) High-Intensity Focused Ultrasound Treatment for Advanced Pancreatic Cancer. *Gastroenterology Research and Practice*, **2014**, Article ID: 205325. <https://doi.org/10.1155/2014/205325>
- [54] Li, Y.J., Huang, G.L., Sun, X.L., Zhao, X.C. and Li, Z.G. (2016) The Combination Therapy of High-Intensity Focused Ultrasound with Radiotherapy in Locally Advanced Pancreatic Carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, **14**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0809-5>
- [55] Ran, L.F., Xie, X.P., Xia, J.Z., Xie, F.L., Fan, Y.M. and Wu, F. (2016) Specific Antitumour Immunity of HIFU-Activated Cytotoxic T Lymphocytes after Adoptive Transfusion in Tumour-Bearing Mice. *International Journal of Hyperthermia*, **32**, 204-210. <https://doi.org/10.3109/02656736.2015.1112438>
- [56] Zhou, Q., Zhu, X.Q., Zhang, J., *et al.* (2008) Changes in Circulating Immunosuppressive Cytokine Levels of Cancer Patients after High Intensity Focused Ultrasound Treatment. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **34**, 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.07.013>
- [57] 钟国成, 张聪, 冉崇福, 等. 高强度聚焦超声联合树突状细胞与细胞因子诱导杀伤细胞免疫治疗胰腺癌的机制研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(9): 651-655.