

术前MRI特征预测高强度聚焦超声治疗晚期胰腺癌的近期疗效

邵长杰*, 张 靓, 宫川欣, 郭 婧, 田雅琪, 马蕾媛, 于 宁#

青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年8月13日; 录用日期: 2022年9月7日; 发布日期: 2022年9月14日

摘 要

目的: 探讨术前动态增强MRI影像学特征在预测高强度聚焦超声(High-intensity focused ultrasound, HIFU)治疗晚期胰腺癌(Advanced pancreatic cancer, APC)近期疗效中的应用价值。方法: 回顾性分析2019年7月至2021年5月于我院行HIFU治疗的53例APC患者的临床及影像学资料, 采用Logistic回归分析探究不良预后的相关危险因素, 以受试者工作特征曲线(ROC)评价其预测效能。结果: 53例APC患者有效率为22.6%, 局部控制率为64.2%。Logistic回归分析结果显示肿瘤大小($P = 0.008$)及边缘强化($P = 0.040$)是预测APC患者HIFU术后短期不良预后的独立性危险因素; ROC曲线分析显示当肿瘤大小取截断值3.45 cm时, 预测效能最高。结论: 术前动态增强MRI显示的肿瘤大小及边缘强化对APC患者HIFU术后的近期疗效具有较高的预测价值。

关键词

胰腺癌, 高强度聚焦超声, MRI成像, 影像学特征

Preoperative Dynamic Enhanced MRI Imaging Features Predicting the Short-Term Prognosis of High Intensity Focused Ultrasound in the Treatment of Advanced Pancreatic Cancer

Changjie Shao*, Liang Zhang, Chuanxin Gong, Jing Guo, Yaqi Tian, Leiyan Ma, Ning Yu#

*第一作者。

#通讯作者 Email: 18661808272@163.com

文章引用: 邵长杰, 张靓, 宫川欣, 郭婧, 田雅琪, 马蕾媛, 于宁. 术前 MRI 特征预测高强度聚焦超声治疗晚期胰腺癌的近期疗效[J]. 临床医学进展, 2022, 12(9): 8348-8354. DOI: 10.12677/acm.2022.1291203

The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Aug. 13th, 2022; accepted: Sep. 7th, 2022; published: Sep. 14th, 2022

Abstract

Objective: To investigate the application value of preoperative dynamic enhanced MRI imaging features in predicting the short-term efficacy of High-intensity focused ultrasound (HIFU) in the treatment of advanced pancreatic cancer. **Methods:** The clinical and imaging data of 53 APC patients treated with HIFU in our hospital from July 2019 to May 2021 were collected. Logistic regression analysis was used to explore the related risk factors of poor prognosis, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the predictive efficacy. **Results:** The effective rate of 53 APC patients was 22.6%, and the local control rate was 64.2%. Logistic regression analysis showed that tumor size ($P = 0.008$) and edge enhancement ($P = 0.040$) were independent risk factors for short-term poor prognosis after HIFU in APC patients. ROC curve analysis showed that when the tumor size was cut off at 3.45 cm, the predictive sensitivity was the highest. **Conclusion:** The tumor size and edge enhancement displayed by preoperative dynamic enhanced MRI have high predictive value for the short-term efficacy of APC patients after HIFU.

Keywords

Pancreatic Cancer, High-Intensity Focused Ultrasound, MRI Imaging, Imaging Features

Copyright © 2022 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

胰腺癌是一种发病率不断上升的致死性疾病, 确诊通常已出现在晚期, 此时放化疗是大多数患者最主要的治疗方式[1]。近些年高强度聚焦超声发展迅速[2], 国内外多项研究证实 HIFU 能够延长患者生存期及缓解疼痛等临床症状[3], 然而, 胰腺癌是预后极差的恶性肿瘤, 局部复发或远处转移是不可避免的, 因此在术前进一步进行危险分层, 识别预后因素, 能够为临床提供更有有效的治疗策略。MRI [4]具有软组织对比度高, 多参数成像等优势, 能够更好地突出和显示肿瘤。因此本研究旨在探讨术前动态增强 MRI 影像学特征在预测晚期胰腺癌(Advanced pancreatic cancer, APC)患者高强度聚焦超声(High-intensity focused ultrasound, HIFU)术后近期疗效中的应用价值。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

本研究为回顾性研究, 经青岛大学附属医院伦理委员会批准, 免除受试者知情同意。收集 2019 年 7 月至 2021 年 5 月于我院行 HIFU 治疗的 APC 患者的临床及影像学检查资料。患者纳入标准如下: 1) 经组织病理学或 CT 和(或) MRI 检查后诊断并分期的不可手术切除的胰腺癌患者; 2) 在我院行 HIFU 治疗; 3) 术前 2 周内行动态增强 MRI 检查; 排除标准如下: 1) 缺乏完整临床资料的患者; 2) 失访或未进行

MRI 或 CT 随访的患者; 3) MRI 图像具有明显伪影, 无法进行分析者; 4) 随访时间 < 6 个月的患者。最终 53 名患者纳入本研究。其中男 30 例, 女 23 例, 年龄在 39 岁~78 岁之间(中位年龄 62 岁)。

2.2. 仪器与 MRI 检查方法

MRI 数据采集在 HIFU 治疗前 1 周、治疗后 1~3 个月, 均使用 3-TMRI (GE HDX 3.0T 系统, GE Healthcare)进行了 MR 成像。常规扫描序列包括: 横轴面同相位及反相位 T1WI、横轴面及冠状面脂肪抑制 T2WI、横轴面 DWI (b 值为 50,800 s/mm²)。MRI 增强检查采用多期动态增强扫描方式, 分为动脉期(20~30 s)、门脉期(50~60 s)、延迟期(180 s)。所有 MRI 图像分析由两名腹部专业放射科医师(分别具有 7 年及 20 年腹部影像学诊断经验)完成, 并就所观察征象结果达成一致意见。首先, 将每个患者平扫 T1 加权和 T2 加权图像、动态增强动脉期图像、门静脉期图像、延迟期图像上的肿瘤信号强度与正常胰腺实质进行比较。其次, 评估弥散受限的存在, 定义为扩散加权成像的高信号强度, 在相应肿瘤的表现扩散系数图上为低信号。第三, 评估影像学特征, 包括侵犯周围血管, 主胰管扩张, 胰腺萎缩, 边缘强化(定义为 MRI 图像门脉期上的中心区低强化, 周边不规则环形强化区域)。

2.3. HIFU 治疗

手术采用重庆海扶医疗科技股份有限公司生产的 JC 型高强度聚焦超声肿瘤治疗系统, 进行单次局部消融治疗。治疗前要求患者术前 3 d 内禁食产气类食物, 治疗前 10 h 禁食及导泻。治疗体位常规采用俯卧位, 术前手术人员结合三维重建图像用机载超声探头来明确肿瘤位置、大小、形态以及与毗邻组织的位置关系, 确保声通道的安全性, 制定治疗计划, 每 5 mm 一层, 将病灶划分为多个连续切面, 超声功率的选择依据肿瘤的血供情况进行选择, 对靶区肿瘤进行点-线-面-体的三维适形治疗。

2.4. 评价标准

HIFU 治疗后 1 个月, 根据 WHO 实体瘤疗效评价标准判断近期疗效: 1) 所有已知肿瘤病灶消失并维持至少 4 周, 定义为完全缓解(complete response, CR); 2) 肿瘤病灶双径乘积之和减少 50% 以上并维持 4 周, 定义为部分缓解(partial response, PR); 3) 肿瘤病灶双径乘积之和减少不足 50%, 定义为疾病稳定(stable disease, SD); 4) 肿瘤病灶双径乘积之和增加 > 25% 或出现新病灶, 定义为疾病进展(progressive disease, PD)。总有效率(response rate, RR) = 病例数(CR + PR)/总病例数 × 100%; 疾病控制率(disease control rate, DCR) = 病例数(CR + PR + SD)/总病例数 × 100%。根据评价标准将患者分为进展组(PD)和非进展组(N-PD)。

2.5. 统计学分析

使用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料比较采用 X² 检验, 以频数或百分数表示, 计量资料比较采用独立样本 t 检验, 以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用 Logistic 回归分析 HIFU 术后短期不良预后的独立危险因素, 受试者工作特征曲线(ROC)进一步评价其预测能力。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 疗效评价

本研究共纳入 53 名 APC 患者, 年龄 39 岁~78 岁, 中位年龄 62 岁, 肿瘤大小 1.6~7.0 cm, 平均(3.8 ± 1.5) cm, 其中肿瘤位于胰腺头部 16 例, 位于胰腺体尾部 37 例。53 例 APC 患者均可进行疗效评估: 无 CR 患者, PR 12 例, SD 22 例, PD 19 例, RR 为 22.6%, DCR 为 64.2%。

3.2. APC 患者 HIFU 术后预后不良的相关危险因素分析

在术前临床及影像学资料的单因素 Logistic 分析中,肿瘤大小($P < 0.001$)、延迟期信号强化($P = 0.045$)、主胰管扩张($P = 0.034$)以及边缘强化($P = 0.001$)是短期不良预后的显著影响因素,余临床基线资料及影像学特征差异均无统计学意义($P > 0.05$) (表 1)。将有统计学意义的资料进一步纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示肿瘤大小($OR = 2.563, P = 0.008$)及边缘强化($OR = 6.073, P = 0.04$)是 APC 患者 HIFU 术后短期不良预后的独立性危险因素(表 2)。

Table 1. Univariate logistic regression analysis of poor prognosis of APC patients after HIFU

表 1. APC 患者 HIFU 术后预后不良的单因素 Logistic 回归分析

	PD 组(n = 19)	N-PD 组(n = 34)	OR 值	P 值
年龄(岁)	60.7 ± 7.0	61.6 ± 10.7	0.972	0.343
性别			0.656	0.473
男	13	17		
女	9	14		
肿瘤大小(cm)	4.7 ± 1.3	2.6 ± 0.8	3.128	<0.001
肿瘤位置			0.833	0.771
头部	9	7		
体尾部	22	15		
T1 加权成像			2.204	0.358
低信号	20	25		
等信号	2	6		
T2 加权成像			2.615	0.258
高信号	18	25		
等信号	4	6		
动脉期			0.258	0.282
低信号	21	29		
等信号	1	2		
静脉期			3.103	0.319
低信号	19	29		
等信号	3	2		
延迟期			3.750	0.045
低信号	15	17		
等信号	4	17		
弥散加权成像			1.821	0.492
高信号	20	27		
等信号	2	4		
侵犯周围血管	21	27	0.321	0.326
主胰管扩张	9	21	0.279	0.034
胰腺萎缩	7	14	1.175	0.782
边缘强化	12	5	9.943	0.001

Table 2. Multivariate Logistic regression analysis of poor prognosis after HIFU in APC patients
表 2. APC 患者 HIFU 术后预后不良的多因素 Logistic 回归分析

	β 值	OR	95% CI	P 值
肿瘤大小	0.941	2.563	1.273~5.158	0.008
主胰管扩张	-0.515	0.597	0.112~3.199	0.547
边缘强化	1.804	6.073	1.089~33.875	0.040
延迟期	0.031	1.031	0.168~6.342	0.973

3.3. 肿瘤大小及边缘强化对 APC 患者 HIFU 术后近期疗效的预测价值

根据 Logistic 回归分析绘制 ROC 曲线,结果显示肿瘤大小、边缘强化及二者联合预测 APC 患者 HIFU 术后近期疗效的曲线下面积(AUC)分别为 0.847、0.742、0.883, 具有较好的预测能力。根据约登指数得出肿瘤大小的截断值为 3.45 cm, 此时预测灵敏度为 89.5%, 特异度为 67.6%。(图 1(f))

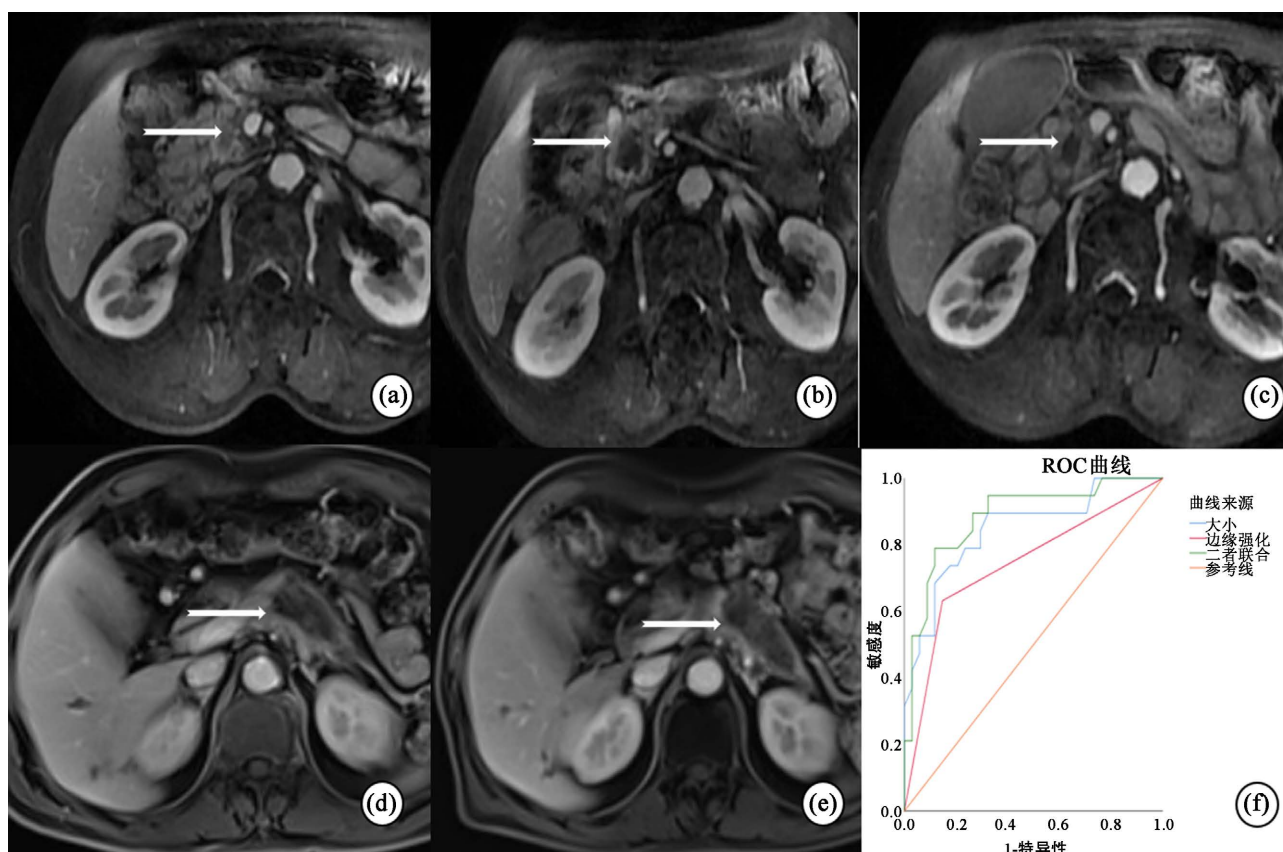


Figure 1. Typical cases and ROC curve for predicting prognosis

图 1. 典型病例及预测预后的 ROC 曲线

4. 讨论

胰腺癌进展速度快, 预后极差[5] [6], 尤其是对于不能手术切除的病例, 尽管化疗和放疗取得了最新进展, 但仍需探索和评估具有显著疗效的治疗方案。近十年来 HIFU 消融术在临床应用中积累了近万次治疗经验。国内外多项研究证实, HIFU 对于不可切除胰腺癌有确切的益处, 延长患者生存期, 缓解患者

疼痛等临床症状,还能与放化疗起到协同作用[7] [8]。胰腺癌的高侵袭性决定了其在术后的复发或进展是不可避免的,因此本研究的目的就是在术前识别肿瘤复发或进展的危险因素并进行危险分级,结合放化疗或靶向治疗等方法,能使患者最大程度获益。

笔者认为 HIFU 消融治疗 APC 患者的益处是确切的,突出表现在延长患者生存期及缓解患者疼痛等临床症状上[9] [10],在我们纳入研究的所有 APC 患者中,近 2/3 的患者病情在较长时间内得到控制,这个结果是值得肯定的。图 1(a)~(c)分别为某患者术前、术后 1 个月、术后三个月的增强 MRI 图像,由图 1(c)我们不难看出胰腺病灶内无造影剂进入,该患者的临床症状也明显减轻,生活质量明显提高;而图 1(d)~(e)所示患者在术后 3 个月复查动态增强 MRI 时发现肿瘤体积较前增大,且发生了肝脏转移。因此在术前识别预后不良的危险因素具有重要的临床意义,对高危患者制订个性化治疗方案,结合放化疗或靶向治疗等方式或许能更大程度地改善患者预后。本研究通过回顾性分析所有 APC 患者的临床及影像学资料,结果显示肿瘤大小及边缘强化是短期预后不良的独立性危险因素。

肿瘤大小[11] [12] [13]已被报道是胰腺癌术后的重要预后因素,它在一定程度上反应了肿瘤的侵袭性。肿瘤的大小可以被认为是肿瘤进展的替代指标,Shuichi Mitsunaga 等[14]认为 3 cm 或更大的肿瘤是胰腺癌患者的重要组织学预后参数,但我们的研究显示,肿瘤大于 3.45 cm 时与较差的预后相关联。分析其原因可能是:1) 接受 HIFU 手术的胰腺癌患者都是处于晚期,较可以手术的早期患者相比肿瘤体积普遍是偏大的;2) 研究的样本量及患者种族不同。此外,我们还发现胰体尾部的肿瘤普遍大于胰腺头部的肿瘤(中位数分别为 3.9 vs 2.8 cm, $P < 0.01$),但由于本研究纳入的样本量较小,未来希望扩大研究对象数量来进一步验证。

边缘强化是指在增强 MRI 图像上中心区呈现为低强化,周边为不规则环形强化的区域。Sunyoung Lee 等[15]研究表明在增强磁共振图像上表现为边缘强化的病灶较非边缘强化的病灶在组织学分级更具侵略性以及更频繁的肿瘤内部坏死,HATTORI 等[16]将动态增强 CT 图像与病例结果相对照,发现低强化区域与肿瘤内部的坏死相关联,且坏死部分倾向于中心的部分。同理我们可以推测动态增强 MRI 图像上的低强化区域代表了肿瘤的内部坏死,而有活性的癌细胞移位到外周区域,因此在增强 MRI 图像表现为肿瘤的边缘强化。多项研究[14] [17] [18]结果显示,低分化的肿瘤分级和肿瘤内部的坏死常常与较差的预后相关,这些组织学特征在 MRI 就呈现为边缘强化这一影像学特征。这与我们的研究结果是一致的,在我们纳入的所有 APC 患者中 19 人在术后 6 个月内发生不同程度的进展,其中 12 名 APC 患者在术前增强 MRI 图像上表现为边缘强化。

实体恶性肿瘤的预后与 TNM 分期有着密切的关系,胰腺癌也不例外[12] [19]。由于接受 HIFU 治疗的胰腺癌患者都是处于 III 期或 IV 期,已经失去了手术切除的机会,所以本研究没有对 TNM 分期这一临床指标进行观察。另有研究[20]表明,在增强 CT 图像上,视觉上高密度的胰腺癌通常比低密度的有更好的生存期。但我们的研究结果表明在 MRI 图像上等信号的胰腺癌并不是任何动态增强 MR 成像期(包括动脉期、静脉期、延迟期)的独立预后因素,分析其原因可能是 MR 成像与 CT 成像相比, MRI 图像具有更高的对比度分辨率,因此在视觉上较少呈现为等信号的胰腺癌病灶。

本研究尚存在一定的局限性:1) 由于是回顾性研究,可能会存在潜在的选择偏倚;2) 本研究的样本量较小,未来还需要在大样本、多中心以及前瞻性研究中进一步验证;3) 我们的随访时间较短,未来还需要进行更长时间的随访及对随访结果进行生存分析等。

综上所述,在术前结合患者的临床及影像学资料对其进行危险分级具有重要的临床指导意义,对于肿瘤体积较大,动态增强 MRI 图像显示具有边缘强化这一影像学特征的 APC 患者,应为其制订个性化治疗方案,最大程度改善患者预后。

参考文献

- [1] Springfield, C., Jäger, D., Büchler, M.W., *et al.* (2019) Chemotherapy for Pancreatic Cancer. *Presse Medicale (Paris, France)*; **48**, e159-e174. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.02.025>
- [2] 高强度聚焦超声肿瘤治疗系统临床应用指南(试行) [J]. *中华医学杂志*, 2005(12): 796-797.
- [3] Marinova, M., Wilhelm-Buchstab, T. and Strunk, H. (2019) Advanced Pancreatic Cancer: High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) and Other Local Ablative Therapies. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, **191**, 216-227. <https://doi.org/10.1055/a-0820-5564>
- [4] Yousaf, T., Dervenoulas, G. and Politis, M. (2018) Advances in MRI Methodology. *International Review of Neurobiology*, **141**, 31-76. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.08.008>
- [5] 杨欢, 王晓坤, 范金虎. 中国胰腺癌流行病学、危险因素及筛查现状[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(10): 909-915.
- [6] 颜晓一, 谭莉, 吕珂. 经腹超声在介入治疗局部进展期胰腺癌中的应用[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2021, 18(9): 558-561.
- [7] 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>
- [8] 祝宝让, 刁立岩, 李静, 等. 进展期胰腺癌的高强度聚焦超声消融治疗[J]. *中国超声医学杂志*, 2019, 35(9): 817-820.
- [9] Zhu, B., Li, J., Diao, L., *et al.* (2019) High-Intensity Focused Ultrasound Ablation for Advanced Pancreatic Cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **15**, 831-835. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_408_18
- [10] 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>
- [11] Marchegiani, G. andrianello, S., Malleo, G., *et al.* (2017) Does Size Matter in Pancreatic Cancer? Reappraisal of Tumour Dimension as a Predictor of Outcome beyond the TNM. *Annals of Surgery*, **266**, 142-148. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001837>
- [12] Egawa, S., Toma, H., Ohigashi, H., *et al.* (2012) Japan Pancreatic Cancer Registry; 30th Year Anniversary: Japan Pancreas Society. *Pancreas*, **41**, 985-992. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318258055c>
- [13] Lim, J.E., Chien, M.W. and Earle, C.C. (2003) Prognostic Factors Following Curative Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: A Population-Based, Linked Database Analysis of 396 Patients. *Annals of Surgery*, **237**, 74-85. <https://doi.org/10.1097/0000658-200301000-00011>
- [14] Mitsunaga, S., Hasebe, T., Iwasaki, M., *et al.* (2005) Important Prognostic Histological Parameters for Patients with Invasive Ductal Carcinoma of the Pancreas. *Cancer Science*, **96**, 858-865. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2005.00128.x>
- [15] Lee, S., Kim, S.H., Park, H.K., *et al.* (2018) Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Rim Enhancement at MR Imaging Predicts Prognosis after Curative Resection. *Radiology*, **288**, 456-466. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172331>
- [16] Hattori, Y., Gabata, T., Zen, Y., *et al.* (2010) Poorly Enhanced Areas of Pancreatic Adenocarcinomas on Late-Phase Dynamic Computed Tomography: Comparison with Pathological Findings. *Pancreas*, **39**, 1263-1270. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181dbc583>
- [17] Kuhlmann, K.F., De Castro, S.M., Wesseling, J.G., *et al.* (2004) Surgical Treatment of Pancreatic Adenocarcinoma; Actual Survival and Prognostic Factors in 343 Patients. *European Journal of Cancer (Oxford, England)*; **40**, 549-558. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.10.026>
- [18] Lüttges, J., Schemm, S., Vogel, I., *et al.* (2000) The Grade of Pancreatic Ductal Carcinoma Is an Independent Prognostic Factor and Is Superior to the Immunohistochemical Assessment of Proliferation. *The Journal of Pathology*, **191**, 154-161. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200006\)191:2<154::AID-PATH603>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200006)191:2<154::AID-PATH603>3.0.CO;2-C)
- [19] Rochefort, M.M., Ankeny, J.S., Kadera, B.E., *et al.* (2013) Impact of Tumor Grade on Pancreatic Cancer Prognosis: Validation of a Novel TNMG Staging System. *Annals of Surgical Oncology*, **20**, 4322-4329. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3159-3>
- [20] Kim, J.H., Park, S.H., Yu, E.S., Kim, M.H., *et al.* (2010) Visually Isoattenuating Pancreatic Adenocarcinoma at Dynamic-Enhanced CT: Frequency, Clinical and Pathologic Characteristics, and Diagnosis at Imaging Examinations. *Radiology*, **257**, 87-96. <https://doi.org/10.1148/radiol.1010015>