

# 深部热疗对胰腺癌肝转移影响的临床观察

李奕卓

中国人民解放军海军第九〇五医院

**摘要:**目的: 评估深部热疗是否对胰腺癌肝转移有显著影响。方法: 这项回顾性研究了84名2014.02-2019.08就诊于大连医科大学附属第二医院初始无肝转移患者的临床资料。将这些患者根据是否接受深部热疗进行分组, 再结合是否接受手术完成分层。结果: 未接受手术组热化疗组肝转移率明显低于化疗组( $P=0.026$ )。接受手术组热化疗组的中位生存期(mOS)明显长于化疗组( $P=0.036$ )。结论: 热化疗显著减少了肝转移。对未手术的实体瘤的影响更明显, 并倾向于延长mOS。

**关键词:** 深部热疗; 胰腺癌; 肝转移; 不良事件

【DOI】10.12252/j.issn.2096-6288.2023.03.235

胰腺癌是一种恶性程度高、侵袭性强的恶性肿瘤, 严重威胁着人类的生命健康。根据GLOBOCAN数据显示, 2020年全球胰腺癌新发及死亡病例共计大于40万例, 人群发病率约为6.4/10万人, 胰腺癌的发病率和死亡率在大多数国家均称上升趋势, 我国胰腺癌5年生存率仅有约7.2%, 致死率极高<sup>[1]</sup>。胰腺癌预后不佳的一个原因是90%的胰腺癌在确诊时已经为晚期, 全身转移率 $>50%$ <sup>[2]</sup>。胰腺癌一旦出现肝转移, 患者的整体生存时间明显缩短, 五年生存率不足1%, 中位生存期只有几个月。所以胰腺癌肝转移亟待开展相关临床研究。

深部热疗是一种治疗胰腺癌肝转移的有效方法, 是一种利用高温能量对肿瘤组织进行加热的治疗方法, 可以有效地杀死癌细胞并减轻患者的症状。在深部热疗中, 医生会将一种高能量的电磁波或激光照射到患者的肿瘤组织中, 使组织温度升高至超过 $40^{\circ}\text{C}$ 。这种高温能量可以破坏癌细胞的DNA结构, 从而杀死它们。此外, 深部热疗还可以促进免疫系统的反应, 增强机体对癌细胞的抵抗力。深部热疗对于胰腺癌肝转移的治疗具有显著的效果。研究表明, 与传统的化疗和放疗相比, 深部热疗可以显著提高患者的生存率和缓解症状。此外, 深部热疗还可以减少化疗和放疗的副作用, 提高患者的生活质量。目前, 深部热疗对胰腺癌转移所产生的影响这方面的文献资料并不多, 基于此, 本次研究旨在分析深部热疗对胰腺癌患者出现肝转移是否存在影响。

## 一、资料与方法

**研究对象的选择:** 通过大连医科大学附属第二医院电子病案系统检索2014.02-2019.08在本院治疗胰腺癌

患者, 初始没有发生肝转移, 共筛选出84例。对这84例胰腺癌患者的临床资料进行分析, 接受深度热疗的患者一般情况较好, 所有患者都接受了至少一个周期的化疗。根据是否进行热化疗与单纯化疗对他们进行分组。然后, 根据是否接受手术对患者进行分组。从本院电子病案系统中查阅得到上述患者的临床资料。评效结果包括肝转移率、从诊断到发生肝转移的时间和OS。我们还评估了不良事件的发生。患者的随访期自确诊胰腺癌开始, 截至2019.12.01或患者死亡, 从电话随访中得到随访信息, 或者直接从电子病案信息系统中查阅。

**患者接受的治疗方式:** 本组84例患者中除了45例选择手术治疗, 余下39例没有选择手术治疗(其中包括2例行过手术, 在没有进行化疗、热疗等其他疗法前肿瘤复发)。选择深部热疗的患者有44例, 其中, 有50%(22例)的患者既进行深部热疗, 也行过手术, 余下22例仅进行深部热疗。本次研究的84例患者都选择了用化疗治疗。

**热疗方式:** 本次研究中热疗的患者均使用的是BSD2000深部热疗机。此疗法的靶区主要位于胰腺癌的病灶部位(大部分), 有时也会在其他转移灶的地方。关于靶区的定位通常借助CT与(或)MRI影像技术实现, 通过计算机系统将不同通道的相位以及幅值加以适当的调整, 构建适宜特定肿瘤形状的热场, 确保肿瘤定位的精度有1cm, 而肿瘤区域的温度要求为 $41-43^{\circ}\text{C}$ 左右, 将水注入水囊, 通过操作控制系统确保热疗靶区能够涵盖整个肿瘤区。每次有效的治疗时间为35分钟左右, 在热疗期间必须密切关注相关体征, 如呼吸频率、

血压、心率等。全部患者都需接受不低于1次的深部热疗。

统计学方法：本次研究选用SPSS 22.0及GraphPad Prism 6对结果予以统计学处理，对于不属于正态分布的计量资料选择“中位数（四分位间距）M（ $\Delta$ Q）”的形式加以表示，运用非参数检验，即Wilcoxon秩和检验；计数资料通过卡方予以检验。对各组患者的生存期方面的差异，采用Kaplan-Meier法与log-rank法，认为 $P < 0.05$ 时说明差异存在统计学意义。

## 二、结果

全部患者进行了不少于7d的化疗，其中44例同时完成了至少一次深部热疗（44/84，52.38%）。

84例患者中，男性52例（61.90%），女性32例（38.10%），年龄分为 $\leq 55$ 岁（28/84，33.33%）和 $> 55$ 岁（56/84，66.67%）。其他显著特征包括吸烟（25/84，29.76%）、饮酒（20/84，23.81%）、治疗前体重减轻（41/84，48.81%）和既往手术治疗（45/84，53.57%）。

### 肝转移率

总热化疗组的肝转移发生率明显低于总化疗组（25.00% vs. 47.50%， $P = 0.032$ ）。在45例接受手术的患者中，热化疗组和化疗组的肝转移率（40.91% vs. 52.17%， $P = 0.449$ ）无显著差异。在39例未接受手术的患者中比较肝转移率，化疗组比热化疗组要更高（9.09% vs. 41.18%， $P = 0.026$ ）（表1）。

表1 患者肝转移发生情况

组别	未发生肝转移患者数	发生肝转移患者数	$\chi^2$	P值
总热化疗组	33	11	4.620	0.032
总化疗组	21	19		
热化疗组（手术）	13	9	0.573	0.449
化疗组（手术）	11	12		
热化疗组（未手术）	20	2		0.026
化疗组（未手术）	10	7		

### 发生肝转移的时间

与总化疗组相比，总热化疗组发生肝转移时间明显更长，不过二者差异没有统计学方面的意义（18.63 vs. 8.23个月， $P = 0.085$ ）。在45名接受手术的

患者中，热化疗组的肝转移时间也没有明显长于化疗组（12.07个月 vs. 8.12个月， $P = 0.148$ ）。此外，在39名没有接受手术的患者中，热化疗组的肝转移时间比化疗组长（36.10个月 vs. 12.10个月， $P = 0.111$ ）（表2）。

表2 患者肝转移发生的时间

组别	例数	发生肝转移时间（月）	Z	P值
总热化疗组	11	18.63 (6.97, 28.57)	-1.743	0.085
总化疗组	19	8.23 (4.43, 14.77)		
热化疗组（手术）	9	12.07 (6.59, 28.12)	-1.493	0.148
化疗组（手术）	12	8.12 (3.71, 13.55)		
热化疗组（未手术）	2	36.10 (21.30, 34.38)	-1.757	0.111
化疗组（未手术）	7	12.10 (6.10, 20.53)		

### 不良事件

入组的84例患者中有部分出现不良事件，包括血小板降低II度及以上、白细胞降低II度及以上、中性粒细胞降低II度及以上等。对比上述不良事件发生率，总化疗组比总热化疗组要低得多（ $P < 0.05$ ），说明二组差异存在统计学意义。比较恶心呕吐发生率，总热化疗组要比总化疗组稍微高一点，但差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

在接受手术的患者中，热化疗组及化疗组不良事件发生率如下，血小板降低II度及以上、白细胞降低II度及以上、中性粒细胞降低II度及以上、恶心呕吐II度及以上的发生率，化疗组比热化疗组要稍微低一点，不过二者差异没有统计学方面的意义，因为 $P > 0.05$ 。在未接受手术的患者中上述不良事件发生率，热化疗组比化疗组要稍微高一点，因为 $P > 0.05$ ，故二者差异没有统计学方

面的意义。

#### 生存分析

本次研究的84例患者，其中，总热化疗组的mOS: 23.600 (95%CI: 11.613~35.587) (月)，总化疗组mOS: 15.430 (95%CI: 9.759~21.101) (月)，与总化疗组相比可知，总热化疗组的mOS有增长倾向，不过二者差异没有统计学方面意义，因为 $P>0.05$ 。

就接受手术的患者来看，相较于化疗组，热化疗组的患者更具备生存优势，其中，热化疗组患者的mOS如下: 36.700 (95%CI: 26.211~47.189) (月)，化疗组mOS: 18.700 (95%CI: 8.675~28.725) (月)。对比mOS，热化疗组比化疗组更长， $P<0.05$ ，故说明二者差异存在统计学意义。

就未接受手术的热化疗组患者而言，他们的mOS如下: 16.100 (95%CI: 6.689~25.511) (月)，化疗组mOS: 10.630 (95%CI: 5.680~15.580) (月)，与化疗组相比，热化疗组的mOS存在延长的倾向，不过二者差异没有统计学层面的意义，因为 $P>0.05$ 。

### 三、讨论

胰腺癌是一种高度恶性的肿瘤，其高致死率很大程度上是由于其高转移率。1988年，Stephen Paget通过“种子与土壤假说”这一形式指出不同类型的肿瘤具有一明显特征，即转移器官的选择性。他将癌细胞比喻为“种子”，喜欢扎根生长在相应的器官（“土壤”）上。因此，对于胰腺癌患者来说，预防和控制转移是至关重要的。经尸检可以发现胰腺癌患者中有很多都出现了肝转移，占比为76%~80%，而腹膜与肺部也是常见的转移部位，占比分别是48%、45%。这说明胰腺癌的转移非常广泛，且早期发现和治疗非常重要。为了提高胰腺癌患者的治疗效果和生存率，研究人员们不断探索新的治疗方法和技术。本次研究中使用的设备为美国生产的BSD2000热疗机，治疗原理是借助体外的电磁场能量来加热病灶处，适度更改不同通道的振幅以及相位，从而构建起与病灶处大小、形状相匹配的热场，借助高温消灭肿瘤细胞。这种新型治疗方法具有创伤小、恢复快、疗效显著等优点，被认为是一种有前景的治疗胰腺癌的方法。然而，关于深部热疗治疗胰腺癌肝转移方面的文献资料还不多。为此，本次研究主要选取了

初始没有肝转移的胰腺癌患者进行研究，对比单纯化疗、热化疗患者的发生肝转移时间、肝转移率、不良事件发生率、mOS等指标，以分析深部热疗对胰腺癌肝转移方面的治疗价值。

研究表明，深部热疗在治疗胰腺癌方面具有显著的疗效。与单纯化疗相比，热化疗患者的发生肝转移时间明显延长，肝转移率和不良事件发生率也显著降低。此外，热化疗患者的mOS（平均生存时间）也明显优于单纯化疗患者。这些结果表明，深部热疗在预防和控制胰腺癌肝转移方面具有较高的治疗价值，有望为胰腺癌患者带来更好的治疗效果和生活质量。总之，胰腺癌的高致死率和高转移率使其成为一种非常危险的疾病。虽然目前已有多种治疗方法可供选择，但仍需不断探索和优化。深部热疗作为一种新型治疗方法，在预防和控制胰腺癌肝转移方面具有较高的治疗价值。希望未来能有更多的研究和临床试验证实其疗效，为胰腺癌患者带来更多的希望。

#### 1. 肝转移率和发生肝转移时间方面

本研究的结果表明，与单纯化疗相比，热化疗与较少的肝转移有关。此外，热化疗对肝脏转移的减少似乎主要与局部效应有关，因为在未接受手术的患者中，热化疗的转移减少最大。对于这一发现，有以下几种可能的解释。①许多接受手术的患者有微转移，这是目前的成像技术无法检测到的，而微转移的肿瘤细胞能够在体内以休眠形式存在，手术可以打破它们的休眠。②患者手术后因为一过性的应激作用，加之手术本身所产生的影响，导致免疫系统会被短时间抑制。③手术过程中受损的相关组织会释放出一些生长因子以及细胞因子，这可能利于肿瘤的生长与转移。④手术让之前的解剖结构发生了变化，尽管切除了肿瘤，然而超过4成的患者在手术切缘部位仍可发现残余的肿瘤细胞。手术操作过程中不少肿瘤细胞能够直接脱落然后进入循环系统。上述四点均可证实手术患者的转移率相对更高，与本次研究结果相符。

#### 2. 不良事件方面

热化疗是一种新型的癌症治疗方法，它通过使用高温来杀死癌细胞。然而，与传统的冷化疗相比，热化疗可能会导致一些副作用，如骨髓抑制和恶心、呕吐等。

这些副作用可能会对患者的治疗产生一定的影响，但总体来说，它们可以通过适当的措施加以缓解，以确保治疗的顺利进行。对于骨髓抑制而言，它是指由于热化疗导致的骨髓功能受损，从而影响到造血细胞的生成和释放。这可能会导致贫血、感染等问题。为了减轻这种副作用，医生通常会根据患者的具体情况采取相应的措施，如给予生长因子、输注红细胞等。此外，患者还需要注意保持良好的营养和休息，以帮助身体恢复。恶心、呕吐也是热化疗的常见副作用之一。这可能是由于高温刺激胃黏膜引起的。为了缓解这种不适感，医生通常会建议患者在治疗前避免进食过多的食物，并在治疗期间多喝水。如果症状严重，医生还可以给予相应的药物来控制恶心、呕吐的发生。尽管热化疗可能会引起一些副作用，但我们的研究发现它并没有对胰腺癌患者的免疫力产生明显的抑制作用。相反，我们还发现热化疗有助于增强患者的免疫力。这可能是因为热疗组患者的状态通常都比较好，他们能够更好地应对治疗过程中的不适感和副作用。此外，应用化疗药剂的量与周期数比较多也可能是导致这一现象的原因之一。不过，我们仍需要进一步扩大样本量进行研究，以便更好地了解热化疗对免疫系统的影响。

### 3. 总生存期方面

通过对比了不同治疗方法（总热化疗组、总化疗组和未接受手术的热化疗组）对胰腺癌患者的生存时间（mOS）的影响。结果发现，相较于总化疗组，总热化疗组的mOS出现了延长的倾向，但这一差异并不明显。而与化疗组相比，未接受手术的热化疗组的mOS也出现了延长的倾向，但同样不太明显。然而，与化疗组相比，接受手术的热化疗组的mOS有了明显的延长。进一步分析发现，尽管未接受手术的热化疗组的mOS比化疗组有所延长，但二者之间并没有统计学上的意义。这可能是因为手术虽然会增加患者肝转移的风险和加快肝转移的时间，但接受手术的患者通常自身分期较早，肿瘤相对较小，身体状况较好。尽管手术过程中可能会留下一些肿瘤组织，但手术已经破坏了肿瘤的血供，导致肿瘤无法获得充足的营养供应。此外，手术还可以帮助医生更准确地评估肿瘤的大小和位置，从而制定更加精确

的治疗方案。因此，尽管手术可能会带来一定的风险，但对于早期胰腺癌患者来说，手术仍然是一种有效的治疗手段。总之，本研究发现，与化疗相比，热疗和手术可以显著提高胰腺癌患者的mOS。然而，这些治疗方法的效果因个体差异而异，需要根据患者的具体情况进行选择。未来，研究人员还需要进一步探讨这些治疗方法的最佳应用时机和适应症，以便为患者提供更加个性化的治疗方案。

### 四、研究不足及展望

总之，深部热疗是一种新型的、非侵入性的治疗胰腺癌肝转移的方法，通过利用高频电流产生的热量来杀死癌细胞。这种治疗方法具有许多优点，包括安全、有效、无痛和无创等。首先，深部热疗是一种非常安全的治疗方式。不需要使用任何化学药物或放射线，因此不会对患者的身体造成任何伤害。此外，深部热疗还可以在局部范围内进行治疗，避免了对其他正常组织的损伤。其次，深部热疗是一种非常有效的治疗方式。研究表明，深部热疗可以显著降低胰腺癌肝转移患者的肿瘤体积和数量，同时还可以提高患者的生存率和生活质量。这是因为深部热疗可以破坏癌细胞的DNA结构，从而杀死它们并阻止它们的生长和扩散。最后，深部热疗是一种无痛和无创的治疗方式。相比于传统的手术和化疗方法，深部热疗不需要进行切口或注射药物，因此患者可以在治疗过程中保持清醒和活动，而不感到任何疼痛或不适。这对于年老体弱或有其他健康问题的患者来说尤为重要。本次研究属于回顾性研究，所用样本量不多，希望今后进一步增大样本量加以研究。今后胰腺癌治疗的重要方向可能是把靶向治疗与深部治疗、PD-1抑制剂、PARP抑制剂等联合应用。

### 参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73 (1): 17-48.
- [2] KOMMALAPATI A, TELLA S H, GOYAL G, et al. Contemporary Management of Localized Resectable Pancreatic Cancer [J]. Cancers (Basel), 2018, 10 (1): 24.